







Handbuch der pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Geh. Ober-Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin; Prof. Dr. **Apolant**, Frankfurt a. M.; Geh. Hofrat Prof. Dr. **Th. Axenfeld**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest; Stabsarzt Dr. **Walter Bierast**, Halle a. S.; Stabsarzt Dr. **Boehncke**, Frankfurt a. M.; städt. Ober-Tierarzt Dr. **J. Bongert**, Berlin; Dr. **H. Braun**, Berlin; Prof. Dr. **C. Bruck**, Breslau; Prof. Dr. **H. Bruns**, Gelsenkirchen; Prof. Dr. **E. Bürgi**, Bern; Prof. Dr. **Buschke**, Berlin; Prof. Dr. **Calmette**, Lille; Ober-Tierarzt Dr. **S. Carl**, Karlsruhe i. B.; Dr. **H. Carrière**, Bern; Prof. Dr. **M. Casper**, Breslau; Prof. Dr. **H. Conradi**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin-Reichenhall; Ministerialrat Prof. Dr. **Dieudonné**, München; Privat-Dozent Regimentsarzt Dr. **R. Doerr**, Wien; Prof. Dr. **F. Doflein**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **Dujardin-Beaumetz**, Paris; Wirkl. Geh. Rat Exzellenz Prof. Dr. **P. Ehrlich**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **van Ermengem**, Gent (Belgien); Dr. **Eyre**, Guy's Hospital, London; Prof. Dr. **M. Ficker**, Berlin; Stabsarzt Dr. **W. Fornet**, Berlin-Halensee; Prof. Dr. **E. Friedberger**, Berlin; Prof. Dr. **U. Friedemann**, Berlin; Stabsarzt Prof. Dr. **Fülleborn**, Hamburg; Dr. **H. A. Gins**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **Fr. Glage**, Hamburg; Prof. Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien; Prof. Dr. **Gougerot**, Paris; Reg.-Rat Prof. Dr. **Haendel**, Berlin; Prof. Dr. **M. Hahn**, Freiburg i. Br.; Dr. **Hallwachs**, Zeven; Prof. Dr. **M. Hartmann**, Berlin; Dr. **O. Hartoch**, St. Petersburg-Bern; Privat-Dozent Dr. **O. Heller**, Dresden; Oberstabsarzt Dr. **Hetsch**, Freiburg i. Br.; Prof. Dr. **B. Heymann**, Berlin; Prof. Dr. **von Hibler †**, Innsbruck; Oberstabsarzt Prof. Dr. **Hübener**, Berlin; Hofrat Prof. Dr. **Hutyra**, Budapest; Prof. Dr. **M. Jacoby**, Berlin; Prof. Dr. **Jadassohn**, Bern; Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen; Prof. Dr. **G. Jochmann**, Berlin; Ober-Medizinalrat Prof. Dr. **Joest**, Dresden; Dr. **Victor Jollos**, München; Prof. Dr. **Kartulis**, Alexandrien; Dr. **Fr. Keysser**, Berlin; Prof. Dr. **Kitt**, München; Prof. Dr. **Josef Koch**, Berlin; Dr. **Otto Köhler**, München; Prof. Dr. **W. Kolle**, Bern; Prof. Dr. **H. Kossel**, Heidelberg; Prof. Dr. **R. Kraus**, Wien; Dr. **Krumbein**, Bern; Prof. Dr. **E. Küster**, Freiburg i. Br.; Stabsarzt Dr. **Kutscher**, Berlin; Prof. Dr. **K. Landsteiner**, Wien; Dr. **Lange**, Berlin; Prof. Dr. **O. Lentz**, Saarbrücken; Dr. **J. Leuchs**, Würzburg; Prof. Dr. **W. von Lingelsheim**, Beuthen (Ober-Schlesien); Dr. **B. Lipschütz**, Wien; Dr. **E. Loewenstein**, Wien; Dr. **Loewenthal**, Berlin; Prof. Dr. **A. Looss**, Cairo; Prof. Dr. **A. Lustig**, Florenz; Dr. **Martin Mayer**, Hamburg; Prof. Dr. **El. Metschnikoff**, Paris; Dr. **K. F. Meyer**, Philadelphia; Prof. Dr. **G. Michaelis**, Berlin; Prof. Dr. **J. Morgenroth**, Berlin; Marine-Oberstabsarzt Prof. Dr. **Mühlens**, Hamburg; Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **F. Neufeld**, Berlin; Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. **von Ostertag**, Berlin; Physikus Dr. **M. Otto**, Hamburg; Stabsarzt Prof. Dr. **R. Otto**, Hannover; Hofrat Prof. Dr. **Paltauf**, Wien; Prof. Dr. **J. Petruschky**, Danzig; Prof. Dr. **Ernst P. Pick**, Wien; Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg; Dr. **Kurt Poppe**, Berlin; Priv.-Doz. Dr. **C. Prausnitz**, Breslau; Prof. Dr. **H. Preisz**, Budapest; Priv.-Doz. Dr. **Ernst Přibram**, Wien; Dr. **H. Reiter**, Berlin; Dr. **Hans Ritz**, Frankfurt a. M.; Priv.-Doz. Dr. **M. Rothermundt**, Bern; Marine-Generalarzt Prof. Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel; Prof. Dr. **Hans Sachs**, Frankfurt a. M.; Prof. Dr. **Scheller**, Breslau; Prof. Dr. **Claus Schilling**, Berlin; Prof. Dr. **M. Schlegel**, Freiburg i. Br.; Priv.-Doz. Dr. **W. Schürmann**, Bern; Prof. Dr. **Sobernheim**, Berlin; Priv.-Doz. Dr. **C. Stäubli**, Basel; Dr. **Steffenhagen**, Berlin; Dr. **Robert Stein**, Wien; Dr. **Titze**, Berlin; Dr. **E. Tomarkin**, Bern; Prof. Dr. **Uhlenhuth**, Straßburg i. E.; Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. von Wassermann**, Berlin; Dr. **M. Wassermann**, Berlin; Prof. Dr. **W. Weichardt**, Erlangen; Dr. **Weinberg**, Paris; Dr. **von Werdt**, Innsbruck; Geh. Medizinalrat Prof. Dr. **E. Wernicke**, Posen; Prof. Dr. **A. Wladimiroff**, St. Petersburg; Reg.-Rat Prof. Dr. **Zwick**, Berlin

Herausgegeben von

Dr. W. Kolle und **Dr. A. von Wassermann**

o. Professor der Hygiene u. Bakteriologie an der Universität und Direktor des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern

ordentl. Honorar-Professor in der medizin. Fakultät der Universität Berlin, Geh. Med.-Rat

Zweite vermehrte Auflage

Zweiter Band. Zweite Hälfte

Mit 1 Tafel, 6 Abbildungen und 6 Kurven im Text



Jena
Verlag von Gustav Fischer
1913

Inhaltsverzeichnis.

(Zweiter Band. Zweite Hälfte.)



793.

IX.

Hämolysine des Blutserums.

(Cytotoxische Sera.)

Von

Prof. Dr. **Hans Sachs**
in Frankfurt a. M.

Durch das vielseitige und ergebnisreiche Studium, welches die Immunitätserscheinungen in den beiden letzten Dezennien erfahren haben, wissen wir heute, daß die Fähigkeit des tierischen Organismus, gegenüber dem Eindringen pathogener Mikroorganismen oder deren Toxinen mit der Bildung von Antistoffen zu reagieren, nur einen speziellen Fall eines allgemein biologischen Grundgesetzes darstellt. Seitdem man erkannt hat, daß ebenso wie Bakterien auch tierische Zellen die gleichen Veränderungen beim Eindringen in die fremdartige Tierspecies zur Folge haben, die sich in der spezifisch alterierten Blutbeschaffenheit dokumentieren, sind diese Zelltypen aus leicht begreiflichen Gründen ein bevorzugtes Testobjekt der Immunitätsforschung geworden. Dazu hat wesentlich der Umstand beigetragen, daß man mit manchen tierischen Zellen durch die einfache Dosierbarkeit relativ leicht exakt arbeiten kann und die Antikörperwirkungen ihren Einfluß durch die Sinnfälligkeit des Ergebnisses markant in Erscheinung treten lassen. Insbesondere eignen sich aus diesen Gründen die roten Blutkörperchen vorzüglich für das Studium der Zellschädigungen, indem das in ihnen enthaltene Hämoglobin die Beurteilung von Veränderungen äußerst leicht gestaltet. Die deletäre Wirkung hat hier in der Regel den Austritt des roten Farbstoffs aus der Zelle zur Folge, und man erkennt den Vorgang daran, daß das vorher undurchsichtige „deckfarbene" Blut durchsichtig, also „lackfarben" wird, und bezeichnet ihn als Hämolyse. Hämolyse bedingende Stoffe entstehen nun bei der Immunisierung mit fremdartigem Blut ebenso wie die Bakteriolysine bei der Vorbehandlung mit Bakterien. Wir nennen sie Hämolysine. Das nähere Studium hat einen vollkommenen Parallelismus zwischen der Wirkung der Hämolysine und Bakteriolysine des Blutserums ergeben, und da sich die Versuchsbedingungen eben für das Arbeiten mit Hämolysinen erheblich einfacher und durchsichtiger gestalten, als für dasjenige mit Bakteriolysinen, so ist es nicht überraschend, daß das Studium der Hämolysine die Kenntnisse von der Wirkung bakteriolytischer Stoffe erheblich vertieft und erweitert hat. So konnte eine Reihe von Grundsätzen, zu deren Erkenntnis das Studium der Hämolysine führte, auch auf das Gebiet der bakteriziden Sera und damit auch auf die serotherapeutischen und serodiagnostischen Probleme übertragen werden.

Ergibt sich bereits hieraus, daß heute ein besonderes Kapitel über Hämolysine in einem Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, in welchem auch die Immunitätslehre eingehende Berücksichtigung findet, nicht fehlen darf, so kommt noch ein zweites Moment hinzu, welches das Studium und die Kenntnis der Hämolysine auch für die bakteriologische Serodiagnostik von hoher Bedeutung erscheinen läßt. Bei den eine so wichtige praktische Rolle spielenden Komplementbindungsphänomenen dienen nämlich die hämolytischen Wirkungen des Blutserums als Indikator für die stattgehabte Reaktion, und es ist daher für die Kenntnis und praktische Verwendung dieser serodiagnostischen Methoden eine nähere Bekanntschaft mit dem Mechanismus der Hämolysinwirkung und deren Beeinflussung ein unbedingtes Erfordernis.

Die Hämolysine als blutlösende Stoffe und die Bakteriolysine als Bakterien auflösende Stoffe stellen nun wiederum nur Partialtypen unter der Summe der zellschädigenden Agentien dar, die in dem Sammelbegriff „Cytotoxine" zusammengefaßt werden können. Cytotoxische und hämolytische Funktionen werden nicht nur vom Blutserum, sondern auch von einer großen Reihe chemisch definierter Substanzen und Toxine ausgeübt. Wenn aber im folgenden die Hämolysine und Cytotoxine behandelt werden sollen, so sind darunter lediglich die hämolytischen und cytotoxischen Stoffe des Blutserums zu verstehen, denen gleichzeitig der Charakter als Antikörper zukommt. Man hat sich auf Grund der historischen Entwickelung und auch aus praktischen Erwägungen daran gewöhnt, die bakteriziden Stoffe (Bakteriolysine) des Serums abzusondern und unter Cytotoxinen die gegen die übrigen Zellelemente gerichteten Wirkungen des Blutserums zusammenzufassen. Die folgende Darstellung wird sich indes entsprechend dem Gegenstande des vorliegenden Handbuches vornehmlich mit der Analyse der hämolytischen Funktionen begnügen dürfen, deren Gesetzmäßigkeiten eine allgemeine Gültigkeit für das Gesamtgebiet der Cytotoxinforschung zukommt. Gelegentlich wird auch der Hämagglutinine*) zu gedenken sein, die im übrigen durchaus den Bakterienagglutininen entsprechen. Die übrigen Cytotoxine, welche für die Serodiagnostik kaum wesentlich in Betracht kommen, werden nur kurz berührt werden. Ein besonderer Abschnitt wird die Behandlung der antihämolytischen Wirkungen im allgemeinen und der Komplementbindung im besonderen zum Gegenstand haben**).

I. Vorkommen und immunisatorische Erzeugung.

Daß das normale Blutserum hämolytische Wirkungen auf fremdartige Blutkörperchen ausübt, ist eine seit langer Zeit bekannte Tatsache, die besonders zur Zeit der Transfusionsversuche zum Gegenstand der Beobachtung wurde, als die Erforschung der Ursachen für die Gefahren der Transfusion von fremdartigem Blut die Aufmerksamkeit auf die globuliziden Fähigkeiten der Blutflüssigkeit lenkte und insbesondere durch Landois zu einer Fülle von inter-

*) Eine umfassende Darstellung der Hämagglutination befindet sich in dem Aufsatz „Hämagglutination und Hämolyse" von K. Landsteiner, im Handbuche der Biochemie (cf. auch Raubitschek), woselbst auch die verschiedenen Formen der Hämolyse und Hämagglutination eingehend berücksichtigt sind. Ebenso sei auf die verschiedenen im Literaturverzeichnis genannten zusammenfassenden Uebersichten, sowie auf den Beitrag „Experimentelle spezifische Diagnostik mittels Agglutination etc." im 3. Bande dieses Handbuches verwiesen.

**) Es sei auch hierbei auf das Kapitel „Experimentelle spezifische Diagnostik mittels Agglutination, Bakteriolyse und Komplementbindung" im 3. Bande dieses Handbuches verwiesen, welches die folgenden Ausführungen insofern ergänzt, als es die Methodik hämolytischer Versuche und der Komplementbindungsreaktion behandelt, während an dieser Stelle wesentlich eine systematische Uebersicht über das Gebiet der Hämolysine beabsichtigt ist. Technische und methodische Details über experimentell-wissenschaftliche Versuchsanordnungen befinden sich auch in meinem Beitrag „Hämolysine und Cytotoxine des Blutserums" im Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, sowie in den übrigen zusammenfassenden Darstellungen, welche im Literaturverzeichnis angeführt sind.

essanten Ergebnissen gelangte. Seither hat sich die hämolytische Eigenschaft des Blutserums als eine in der Tierreihe weit verbreitete Funktion erwiesen. Sie fehlt auch bei Kaltblütern nicht, und besonders das Aalserum besitzt, wie bereits durch die Untersuchungen von Mosso, Camus & Gley, Kossel bekannt ist, eine außerordentlich starke hämolytische Wirksamkeit. Auch sind Hämolysine im Froschserum und Schlangenserum (Stephens, Noguchi), ebenso wie in der großen Zahl der untersuchten Warmblütersera nachgewiesen worden. Die Beziehungen der Serumhämolysine zu den bereits bekannten bakteriziden Stoffen des Blutserums dokumentierten sich, als Daremberg die Tatsache feststellte, daß das Serum durch Erhitzen auf 50—60° die globulizide Wirkung verliert, was vorher H. Buchner für die bakteriziden Kräfte des Serums beschrieben hatte. Buchner nahm in der Tat einen so weitgehenden Zusammenhang zwischen bakteriziden und hämolytischen Eigenschaften des Blutserums an, daß er beide Funktionen einem einheitlichen, als Abwehrstoff charakterisierten Serumbestandteil, dem von ihm als „Alexin" bezeichneten Agens, zuschrieb.

Die nähere Analyse der hämolytischen Serumwirkungen nahm ihren Ausgangspunkt von der Entdeckung der immunisatorischen Erzeugung von Hämolysinen. Die grundlegende Tatsache, daß der tierische Organismus befähigt ist, auf die Einverleibung fremdartiger Erythrocyten mit der Bildung spezifischer, hämolytisch wirkender Antikörper zu reagieren, ist von Bordet in Anlehnung an eine gelegentliche Beobachtung Metschnikoffs festgestellt und systematisch analysiert worden*). Die Bedeutung der Bordetschen Entdeckung war einmal darin gelegen, daß sich, wie das später durch mannigfaltige Erfahrungen bestätigt wurde, als allgemeines biologisches Gesetz ergab, daß das Serum eines Individuums der Species A, welche mit den roten Blutkörperchen der Species B vorbehandelt wird, die Fähigkeit erlangt, die Blutkörperchen der Species B in vitro aufzulösen. Dann aber zeigte sich gleichzeitig durch die Untersuchungen Bordets ein weitgehender Parellelismus in dem Verhalten der derart immunisatorisch gewonnenen Hämolysine und der bereits durch R. Pfeiffers Entdeckung bekannten bakteriziden Serumstoffe der mit Bakterien vorbehandelten Tiere. Es wurde nämlich festgestellt, daß das hämolytische Immunserum ebenso wie das bakterizide durch halbstündiges Erhitzen auf 55° seine blutlösende Wirkung verliert, daß es „inaktiviert" wird. Dieses inaktivierte Serum kann durch Zusatz von frisch gewonnenem normalen Blutserum wieder zur Wirkung gebracht werden, wie das von Bordet bereits früher für die bakteriziden Immunsera beschrieben worden war. Es müssen also, so schloß man, bei der hämolytischen Wirkung des Blutserums mindestens zwei Stoffe in Betracht kommen, von denen der eine beim Erhitzen auf 55° erhalten bleibt, also thermostabil ist, während der andere durch den gleichen Einfluß zerstört wird, also thermolabil ist und sich bereits im normalen Blutserum vorfindet. Damit war eine weitgehende Analogie mit den bakteriziden Immunstoffen festgestellt, so daß sich der vorher besonders zweckmäßig erscheinende Vorgang der Bildung von Schutzstoffen gegen Bakterien nur als ein Spezialfall eines allgemeinen biologischen Gesetzes erwies.

Daß tatsächlich die Möglichkeit, auf immunisatorischem Wege Hämolysine zu erzeugen, im weitesten Maße besteht, ist durch zahlreiche Arbeiten bestätigt worden. Nach Noguchi und Lazar bilden auch Kaltblüter, ebenso wie Warm-

*) Schon vorher war von Belfanti & Carbone über die toxische Wirkung des Serums von Pferden, welche mit Kaninchenblut vorbehandelt waren, auf Kaninchen berichtet worden. Unabhängig von Bordet wurde kurz danach auch von Landsteiner und v. Dungern die immunisatorische Erzeugung von Hämolysinen mitgeteilt.

blüter Hämolysine. Neugeborene Tiere (Ziegen) reagieren nach Reymann prinzipiell gleichartig wie erwachsene. Kreidl & Mandl haben gezeigt, daß bereits der fötale Organismus in der letzten Zeit des intrauterinen Lebens die Fähigkeit der Hämolysinbildung besitzt*).

Welche Blutart man als Injektionsmaterial wählt, ist im allgemeinen gleichgültig. Auch die Einverleibung kernhaltiger Blutkörperchen führt zur Hämolysinproduktion, wie das durch Untersuchungen Bordets, v. Dungerns, Krompechers, Landaus bekannt ist. Nach den Angaben Landaus sollen durch derartige hämolytische Immunsera die Blutkörperchenkerne nicht angegriffen werden (vgl. hingegen Krompecher). Auch durch Injektion des Blutes von Wirbellosen (Krebsen) wurden von Szczawinska Hämolysine erzeugt.

Die Einverleibung des Blutes erfolgt in der Regel parenteral auf subkutanem, peritonealem oder intravenösem Wege. Angaben über die Bildung von Hämolysinen nach Einführung des Blutes per os rühren von Métalnikoff, Gareis, Bertarelli her.

Meist werden für die Erzeugung hämolytischer Sera zu wissenschaftlichen Studien oder zur praktischen Verwendung kleinere Laboratoriumstiere (an erster Stelle Kaninchen) herangezogen und mit dem Blute größerer Tiere (Hammel-, Rinder-, Ziegen-, Schweine-, Pferde-, Hundeblut etc.) vorbehandelt. Die peritoneale und intravenöse Injektion sind zu bevorzugen. Kaninchen injiziert man 20—30 ccm Blut peritoneal oder 1—5 ccm intravenös, im ersteren Falle in 7—10-tägigen, im letzteren in 3—4-tägigen Intervallen. Die Blutentnahme erfolgt 6—10 Tage nach der letzten Injektion; 2 Injektionen genügen in der Regel. Die Erzeugung stark wirksamer hämolytischer Sera scheint leichter zu gelingen, wenn das Serum der Tiere schon an und für sich die zu injizierende Blutart löst (cf. hierzu Rémy). In diesem Sinne liefern Kaninchen leichter Hammel- und Ziegenbluthämolysine als Rinderbluthämolysine. Auch Meerschweinchen, Ratten, Mäuse (Ritz), Vögel (Gänse, Hühner, Tauben), sowie größere Tiere (Ziegen, Hammel, Pferde) sind vielfach zur Hämolysinerzeugung mit Erfolg benutzt worden.

Hämolysine bilden sich nicht nur bei Einverleibung fremdartigen Blutes, sondern können auch bei der Injektion des Blutes der gleichen Tierspecies entstehen. Man kann in dieser Hinsicht bei den Hämolysinen drei Gruppen unterscheiden.

1) Heterolysine, welche auf die Blutkörperchen einer fremdartigen Tierspecies wirken,

2) Isolysine, welche auf die Blutzellen der gleichen Tierart wirken,

3) Autolysine, welche gegen die Blutzellen des eigenen Individuums gerichtet sind.

Die Heterolysine haben ebenso normalerweise die weiteste Verbreitung**), wie sie auch immunisatorisch in allgemeinster Weise zu erzeugen sind. Daß auch Isolysine auf immunisatorischem Wege entstehen können, haben die Untersuchungen von Ehrlich & Morgenroth, welche die Vorbehandlung von Ziegen mit Ziegenblut betreffen, gelehrt.

Charakteristisch für die Isolysine ist der Umstand, daß sie nicht auf die Blutkörperchen aller Individuen der gleichen Species wirken, sondern elektiv nur die von einer Reihe von Individuen stammenden Blutzellen aufzulösen imstande sind, niemals die des eigenen Individuums. Ueber Isolysinbildung beim

---

*) Es liegen neuerdings auch Angaben über Hämolysinbildung durch in vitro kultivierte Gewebe vor (cf. hierzu Carrel & Ingebrigtsen, Lüdke).

Frühere Angaben von Fischer, nach denen Blutkörperchen durch gewaschene andersartige Blutkörperchen gelöst werden und derart in vitro Immunhämolysine entstehen sollten, sind vom Autor selbst später auf Grund nicht übereinstimmender eigener Nachprüfungen einer erneuten Analyse bedürftig erklärt worden.

**) Ueber die Heranziehung der heterolytischen Fähigkeit der Blutsera zu Untersuchungen über Blutverwandtschaft der Tierarten vgl. Landois & Friedenthal.

Kaninchen haben ASCOLI *), HULOT & RAMOND, SCHULTZ, über Isolysinbildung bei Rindern TODD & WHITE berichtet. Isolysinbildung bei Hühnern beschreiben HADDA & ROSENTHAL.

Die immunisatorische Erzeugung von Autolysinen ist EHRLICH & MORGENROTH nicht gelungen, und die genannten Autoren erblicken als Ursache für das Ausbleiben einer Autolysinbildung das Bestehen zweckmäßiger Regulationsvorrichtungen im Organismus deren Funktion sie als den Ausdruck eines dem Organismus eigentümlichen „horror autotoxicus" auffassen.

Immerhin ist an die Möglichkeit des Versagens der bestehenden Regulationsvorrichtungen bei pathologischen Zuständen oder bei einer massenhaften Resorption des körpereigenen Blutes zu denken, und tatsächlich sind einige klinische Fälle von Hämoglobinurie nach starken Blutungen (MICHAELIS, KOBER, TAUBER) derart im Sinne einer Autolysinbildung aufgefaßt worden; allerdings handelte es sich hierbei nur um Vermutungen, ohne daß hinreichende Beweise vorlagen. Der sichere Nachweis von Autolysinen ist bei der paroxysmalen Hämoglobinurie geführt worden, wobei DONATH & LANDSTEINER zeigten, daß es sich hierbei um Hämolysine handelt, welche trotz ihrer eigentümlichen, später noch näher zu erörternden Wirkungsart wesentlich den Hämolysinen des Blutserums entsprechen (vgl. auch KRETZ, MATTIROLO & TEDESCHI **).

Was die Verbreitung der Hämolysine im Organismus anlangt, so können außer im Blutserum, das den hauptsächlichsten und praktisch wichtigsten Fundort darstellt, auch in den serösen Flüssigkeiten (Transsudaten, Exsudaten etc.) Hämolysine nachgewiesen werden (cf. STRAUSS & WOLFF, H. STRAUSS, HEDINGER, MARSHALL u. a.). Dagegen übt der Humor aqueus normalerweise keine hämolytischen Wirkungen aus, kann aber nach der Punktion der vorderen Augenkammer Hämolysine enthalten (vgl. SWEET, RÖMER, WESSELY u. a.). Die Lymphe wirkt nach BATTELLI schwächer hämolytisch als das Serum. Nach WEIL & KAFKA enthält die Lumbalflüssigkeit bei meningitischen Prozessen Hämolysine.

Angaben über die hämolytische Wirksamkeit des Harns, wie sie von SABRAZÈS & FAUQUET, CAMUS & PAGNIEZ herrühren, dürften wohl durch Anisotonie oder saure Reaktion des Mediums eine Erklärung finden (vgl. PUGNAT). Die normale Milch übt hämolytische Wirkungen nicht aus (FREY).

Bei derartigen Angaben über die hämolytische Wirkung von Körperflüssigkeiten ist zu beachten, daß, wie schon kurz erwähnt, und wie im nächsten Abschnitt noch näher zu erörtern sein

---

*) Nach ASCOLI sollen beim Kaninchen auch nach Injektion der eigenen Blutkörperchen Isolysine entstehen. HULOT & RAMOND berichten über das Entstehen von Anämien nach subkutaner und peritonealer Injektion des von demselben Individuum gewonnenen Blutes.

**) Unter Autolysinen sind an dieser Stelle nur hämolytische Wirkungen zu verstehen, die durch Stoffe von Antikörpertypus ausgeübt werden, d. h. durch solche, welche, durch Immunisierung entstanden oder normalerweise vorkommend, die für die hämolytischen Antikörperwirkungen charakteristische Inaktivierbarkeit und Restitution durch nichthämolytische normale Serumstoffe erkennen lassen. Hämolytische Wirkungen des Blutserums sind in der Regel durch derartige Antikörpertypen bedingt. Jedoch ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß unter gewissen pathologischen Umständen auch toxinartige hämolytische Stoffe, wie wir sie in Bakterienkulturfiltraten und tierischen Giften kennen, oder chemisch definierte hämolytische Agentien im Blutserum resp. in anderen Körperflüssigkeiten auftreten. So sei an die hämolytischen Eigenschaften der verschiedensten Organextrakte, der Galle etc. erinnert, welche ja auch die Blutkörperchen des Individuums, von dem sie stammen, aufzulösen imstande sind. Es handelt sich aber hier um kochbeständige, lipoidartige Stoffe, welche sich bereits dadurch von den hämolytischen Antikörpern markant unterscheiden.

wird, die Hämolysine ihre Funktion dem Zusammenwirken zweier Komponenten verdanken. Tatsächlich weisen nicht nur die Immunhämolysine, sondern auch ihre physiologischen Analoga diese komplexe Konstitution auf. Der negative Ausfall der einfachen Prüfung von Körperflüssigkeiten auf hämolytische Wirkung schließt also nicht aus, daß die eine oder die andere Komponente dennoch vorhanden ist. In dieser Hinsicht wird sich bei der späteren Besprechung der einzelnen Komponenten Gelegenheit finden, hierauf zurückzukommen. In gleicher Weise gibt naturgemäß die Bestimmung der hämolytischen Wirkung des Blutserums keinen erschöpfenden Einblick in die tatsächlich vorliegenden Verhältnisse, erlaubt vielmehr nur einen Schluß auf die vorhandene Menge von hämolytisch wirkendem Agens, ohne aber die Frage, ob ein Ueberschuß der einen oder anderen Komponente vorliegt, oder ob bei negativem Versuchsergebnis nur die eine Komponente fehlt, zu beantworten. Immerhin kann unter Umständen bereits die Feststellung der hämolytischen Wirksamkeit an und für sich, des „hämolytischen Blankwertes", wie es Moro nennt, von Interesse oder Wert sein. Es handelt sich dabei um die Feststellung der minimalen Serummenge, welche eine gegebene Quantität roter Blutkörperchen noch vollständig zu lösen imstande ist*).

Für die hämolytische Wirkung normaler Sera liegen eine große Reihe von Angaben vor, welche nur den hämolytischen Blankwert betreffen. Teilweise handelt es sich hierbei um Arbeiten, welche aus einer Zeit herrühren, zu welcher die komplexe Konstitution der Hämolysine noch nicht bekannt war, teilweise aber auch um spätere Angaben der Autoren, welche im übrigen der komplexen Konstitution Rechnung tragen **).

Angaben über heterolytische Wirksamkeit der verschiedenen Serumarten sind sehr zerstreut und finden sich bereits in den älteren Arbeiten von Landois, Daremberg, Buchner, Gürber u. a. Präzisierte Gesetzmäßigkeiten sind kaum zu formulieren, obwohl es an Versuchen in dieser Rich-

---

*) Zur Technik hämolytischer Versuche sei auf das Kapitel „Exp. spezifische Diagnostik mittels Agglutination etc." im 3. Bande dieses Handbuches verwiesen. Hier sei nur kurz erwähnt, daß man mit serumfrei gewaschenen, in der Regel 5-proz. Blutaufschwemmungen arbeitet. Gleiche Mengen der Erythrocytensuspensionen werden mit absteigenden Dosen des Serums oder der auf Hämolysingehalt zu prüfenden Flüssigkeit digeriert, wobei für gleiches Volumen in allen Versuchsröhrchen durch entsprechenden Zusatz von physiologischer (0,85-proz.) Kochsalzlösung zu sorgen ist. Die Digestion der Gemische erfolgt im Brutschrank oder im Wasserbad bei 37°. Dabei ist der hämolytische Vorgang meist nach 2 Stunden beendet (oft empfiehlt sich fortgesetzte zeitliche Beobachtung des Versuchsverlaufs). Für die Beurteilung des Ergebnisses gelten zwei Grenzwerte, die komplette Hämolyse und jegliches Fehlen der Hämolyse. Für die dazwischen liegenden Grade partieller Hämolyse genügt eine schätzungsweise Beurteilung nach der Skala „fast komplett — stark — mäßig — wenig — Spur — Spürchen". (Ueber kolorimetrische Bestimmung der Hämolyse vergl. Madsen.) Zuweilen wird auch als Maß für die hämolytische Wirkung die Zeit bestimmt, welche bis zum Eintritt der Hämolyse erforderlich ist.

Man kann selbstverständlich die Menge der Blutaufschwemmung reduzieren und wird dazu unter Umständen nach Maßgabe des vorhandenen Serummaterials gezwungen sein (über mikroskopischen Nachweis der Hämolyse vgl. v. Baumgarten).

**) Bei immunisatorisch erzeugten Hämolysinen hat die einfache Bestimmung des hämolytischen Wirkungsgrades keinen irgendwie interessierenden Wert, da das Produkt der Immunisierung, wie an späterer Stelle näher besprochen werden wird, lediglich die thermostabile Komponente (der Ambozeptor) ist und die hämolytische Wirksamkeit des Immunserums daher durch den relativ geringen Gehalt an der bereits normalerweise im Serum vorhandenen thermolabilen Komponente (Komplement) auf enge Grenzen quantitativer Variation beschränkt ist.

tung (cfr. London, Gürber, Rissling u. a.) nicht fehlte*). Wenn auch die hämolytische Funktion der normalen Sera individuell und auch zeitlich bei demselben Individuum mehr oder weniger variiert (Morgenroth & Sachs), so können Angaben über die hämolytischen Funktionen doch innerhalb gewisser quantitativer Grenzen Gültigkeit beanspruchen. Die Kenntnis des hämolytischen Vermögens ist auch deshalb von Bedeutung, weil normale Sera als Träger der thermolabilen Komponente (des Komplements) dienen und zu diesem Zwecke in den zu verwendenden Dosen an und für sich nicht hämolytisch wirken dürfen. Zahlreiche Angaben über das hämolytische Verhalten normaler Sera in Kombination mit verschiedenen Blutkörperchenarten befinden sich in der Arbeit von Rissling**).

Als allgemeiner Befund hat sich bei der Untersuchung sowohl menschlicher als auch tierischer Sera die Tatsache ergeben, daß im fötalen oder kindlichen Blute die hämolytische Funktion fehlt oder in erheblich geringerem Maße vorhanden ist als im mütterlichen Blutserum (Halban & Landsteiner, Sachs, Polano, Resinelli, Schumacher, Langer, Marshall, Aschenheim, Schenk, Rywosch, v. Graff und v. Zubrzicky und viele andere, vgl. auch das Referat von Heymann). Nach Strauss & Wolff ist die hämolytische Kraft der Transsudate im allgemeinen geringer als diejenige der Exsudate. Nach Weil & Kafka (cf. auch Braun & Husler) sind in der Lumbalflüssigkeit, insbesondere bei entzündlichen Prozessen der Meningen, nicht dagegen bei der Paralyse Hämolysine nachweisbar.

Die zahlreichen Arbeiten, in welchen beim Menschen unter normalen und pathologischen Verhältnissen die heterolytischen und isolytischen (wie auch die hämagglutinierenden) Wirkungen des Blutserums vergleichend untersucht worden sind, haben zu vielfach widersprechenden Ergebnissen geführt und jedenfalls diagnostische oder pathognomonische Schlußfolgerungen zu ziehen nicht gestattet; es mag hier genügen, auf die Angaben von Aschenheim, Ascoli, Camus & Pagniez, Eisenberg, Gonseff, Grixoni, Grünbaum, Halban & Landsteiner, Halpern, Hedinger, Hektoen, Howard, Klein, Landsteiner, Landsteiner & Leiner, Landsteiner & Sturli, Langer, Longcope, Maragliano,

*) Ueber Beziehungen zwischen chemischen Bestandteilen des Blutes (Cholesterin und Fettsäuren) und Hämolyse vgl. Mayer & Schäffer, Ferré, Mauriac & Defaye.

**) Verwiesen sei auch auf die Arbeit von Aschenheim, der über die hämolytische Wirkung der Sera nach den in der Literatur zerstreuten Berichten (Rissling, Buchner, Ehrlich, Hahn & Trommsdorff, Halban & Landsteiner, Müller, Morgenroth, Neisser & Döring, Ottolenghi & Mori, Polano, Römer, Sachs, Shibayama, Stern u. a.) folgende Tabelle zusammenstellt:

löst die Erythrocyten von:	Das Serum von:												
	Kaninchen	Meerschweinchen	Hund	Mensch	Ziege	Rind	Schaf	Schwein	Pferd	Gans	Ente	Taube	Huhn
Kaninchen	0	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+
Meerschweinchen	+	0	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±	+
Hund	(+)	±	0	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Mensch	±	+	+	0	+	+	±	±	—	+	+	(±)	+
Ziege	+	.	+	+	0	.	.	+	.	+	.	.	.
Rind	±	±	(±)	±	.	0	—	±	—	+	+	—	—
Schaf	±	+	+	+	±	—	0	±	—	—	—	—	—
Schwein	±	.	.	±	.	—	—	0	—	+	+	—	+
Pferd	±	+	+	+	.	+	±	+	0	—	—	—	—
Gans	+	.	.	.	.	—	—	—	—	0	—	—	—
Ente	+	.	.	.	.	—	—	—	—	—	0	—	—
Taube	+	.	.	+	.	±	—	—	—	—	—	0	—
Huhn	+	.	.	.	.	+	—	—	—	—	—	—	0

+ Lösungsvermögen vorhanden,
(+) „ fraglich oder sehr gering,
± „ nach verschiedenen Autoren oder Individuen wechselnd,
— „ fehlend.

Marshall, lo Monaco & Panichi, Moro, E. Neisser & Döring, Polk, Shattock, Trommsdorff und viele andere zu verweisen*). Erinnert sei auch an die Arbeiten Kellings, nach denen das Serum bei Carcinom eine gesteigerte hämolytische Wirkung gegenüber verschiedenen Blutarten (Hammel, Huhn, Schwein, Rind etc.) aufweisen soll. Bezüglich näherer Details sei auf den dieses Kapitel behandelnden Beitrag von Apolant in diesem Handbuche verwiesen. Die Angaben Kellings sind in einer Reihe von Arbeiten (Fischel, Fuld v. Dungern, Paus, Widoroe, Rosenbaum, Wolfsohn und andere) experimenteller Nachprüfung und kritischer Betrachtung unterzogen worden; eine serodiagnostische Verwendbarkeit für Carcinom hat sich jedenfalls nicht ergeben (cfr. insbesondere v. Dungern, Kraus).

Zahlreiche Arbeiten der genannten und anderer Autoren haben sich insbesondere mit den isolytischen (und isoagglutinierenden) Wirkungen des Blutserums beschäftigt. Isolysine und Isoagglutinine sind bei einer großen Reihe von Krankheiten beschrieben worden, und es wurde früher vielfach der Versuch gemacht, einerseits ihr Auftreten mit gewissen Krankheitsprozessen in Beziehung zu bringen, andererseits ihr Entstehen als Ausdruck einer immunisatorischen Reaktion des Organismus auf eingetretenen Blutzerfall zurückzuführen. Indes hat sich einerseits ergeben, daß das Vorkommen von hämotoxischen Isoantikörpern im menschlichen Serum durchaus keine seltene Ausnahme darstellt (cfr. insbesondere Landsteiner), wobei die Wirkung der Isoantikörper nur nicht gegenüber den Erythrocyten jedes Individuums zur Geltung kommt, ein Verhalten, das im übrigen dem von Ehrlich & Morgenroth für die immunisatorisch erzeugten Isolysine beschriebenen entspricht. Andererseits haben Untersuchungen von Kraus & Ludwig, sowie von Wassermann, in welchen es nicht gelang, durch beträchtliche Zerstörung von Erythrocyten mittels Blutgiften Isolysine oder Isoagglutinine zu erzeugen, eine experimentelle Stütze für die Annahme eines Zusammenhangs des Auftretens von Isolysinen mit dem Blutzerfall nicht zu erbringen vermocht. In neuerer Zeit interessierten besonders die Angaben von Crile, denen zufolge das menschliche Blutserum bei Carcinom in einer sehr erheblichen Prozentzahl isolytische Wirkungen aufweist (vgl. hierzu die Arbeiten von Richartz, Weil, Clowes, Weinberg & Mello, Allessandri und andere). Um eine für Carcinom spezifische Reaktion handelt es sich nach den obigen Angaben auch hierbei nicht; im übrigen sei auf den Beitrag von Apolant in diesem Handbuche verwiesen.

Daß das Blutserum in vielen Fällen bereits normalerweise die erwähnte hämagglutinierende Eigenschaft besitzt, ist schon von Creite und Landois beschrieben worden, und daß auch bei der Immunisierung mit Blutkörperchen Agglutinine entstehen, hat Bordet gleichzeitig mit der Entdeckung der Immunhämolysine festgestellt. Jedoch bleibt die hämagglutinierende Wirkung der Sera im Gegensatz zur hämolytischen Funktion in der Regel nach dem Inaktivieren durch halbstündiges Erhitzen auf 55° erhalten (vgl. hierzu jedoch den folgenden Abschnitt). Ueber die immunisatorische Erzeugung von Isoagglutininen haben v. Dungern & Hirschfeld berichtet. Normalerweise ist die agglutinierende Fähigkeit der Sera weit verbreitet, ebenso existieren zahlreiche Angaben über Isoagglutine, über welche ungefähr das gleiche gesagt werden kann, wie über die Isolysine. Bezüglich der serodiagnostischen Verwertbarkeit der Hetero- und Isohämagglutinine sei auf das Kapitel „experimentelle spezifische Diagnostik mittels Agglutination etc.“ im 3. Bande dieses Handbuches verwiesen. Auch Autoagglutinine sind im normalen Serum beschrieben worden (Ascoli, Klein, Landsteiner); die „Geldrollenbildung des Blutes“ wird mit ihnen in Zusammenhang gebracht **).

II. Konstitution und Wirkungsart.

Wie bereits erwähnt, war von Bordet gleichzeitig mit der Entdeckung der immunisatorischen Entstehung von Hämolysinen als

*) Vergleichende Untersuchungen über den Hämolysingehalt der verschiedenen Gefäßgebiete siehe bei Mauriac & Séregré. Ueber hämolytische Wirkung und Cholesteringehalt (kein Parallelismus) siehe Ferré, Mauriac und Defaye (cf. hierzu auch Mayer & Schäffer).

**) Klein hat über Hämagglutination durch Extrakte aus roten Blutkörperchen berichtet.

wichtiges Grundgesetz die Tatsache festgestellt worden, daß das hämolytische Immunserum durch $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 55° inaktiviert wird, die Wirkung aber durch Zufügen von normalem, an und für sich nicht hämolytischem Serum restituiert werden kann, ein Verhalten, das den von R. PFEIFFER, METSCHNIKOFF & BORDET analysierten Eigenschaften der bakteriziden Immunsera entsprach. Es handelt sich hierbei, wie wir heute wissen, um eine allgemeine Gesetzmäßigkeit, die man dahin ausdrückt, daß die Immunhämolysine die Hämolyse durch das Zusammenwirken zweier Komponenten bedingen, von denen die eine thermostabil, die andere thermolabil ist. Nur die thermostabile Komponente ist im Immunserum als Produkt des Immunisierungsprozesses aufzufassen, die thermolabile Komponente ist dagegen bereits im normalen Blutserum vorhanden. Wir bezeichnen die thermostabile Substanz des Hämolysins mit EHRLICH & MORGENROTH als „Ambozeptor", die thermolabile im normalen Serum vorhandener Komponente als „Komplement"*).

Daß in der Tat das Komplement im hämolytischen Immunserum gegenüber der Norm nicht in gesteigerter Menge vorhanden ist, haben Untersuchungen von v. DUNGERN & BULLOCH (cfr. auch SACHS, RÉMY) besonders erwiesen **) Man erhält also, wenn man die hämolytische Kraft eines frisch gewonnenen Immunserums durch einfache Bestimmung der minimalen lösenden Dosis feststellt, kein richtiges Bild von der Stärke des Immunisierungsprozesses. Während nämlich zur Ausübung von Komplementwirkungen relativ große Serumdosen erforderlich sind (in der Regel wohl mindestens 10 mg bei den komplementreichsten Seris), ist der Ambozeptorgehalt meist ein derart hoher, daß bei geeigneten Kombinationen 1 mg oder selbst $^1/_{10}$ mg des Immunserums zur Demonstration seiner Wirkung hinreicht (bei 0,05 ccm Blut). Man kann sich daher bereits durch die verstärkende Wirkung, welche ein Zusatz von normalem Serum durch dessen Komplementgehalt zu minimalen Mengen des frischen Immunserums ausübt, sehr leicht von der Tatsache der komplexen Konstitution der Hämolysine überzeugen.

A. Die komplexe Konstitution.

War durch den Nachweis der Reaktivierung inaktivierter hämolytischer Immunsera durch frisches Normalserum die komplexe Konstitution der Hämolysine bereits als sichere Tatsache angenommen worden, so kam als weiteres zwingendes Argument hinzu die von EHRLICH & MORGENROTH demonstrierte Trennung des aktiven Immunserums in zwei, an und für sich unwirksame Komponenten. EHRLICH & MORGENROTH haben nämlich den Nachweis geführt, daß der im inaktivierten Immunserum enthaltene Ambozeptor von derjenigen Blutart, welche zur Erzeugung des hämolytischen Immunserums gedient hat, und auf welche das letztere wirkt, aufgenommen und derart dem Serum entzogen wird, während auf das Komplement die Gegenwart von Blutkörperchen beim Fehlen des Ambozeptors ohne Einfluß ist. Die Aufnahme des Ambozeptors findet nun auch bei niedriger Tem-

*) Diese Ausdrucksformen sind heute wohl die gebräuchlichsten, jedoch seien in folgendem auch die von EHRLICH & MORGENROTH in früheren Arbeiten und von anderen Autoren auch heute gebrauchten Synonyma genannt:

a) für den Ambozeptor: Immunkörper (PFEIFFER, EHRLICH & MORGENROTH), Zwischenkörper (EHRLICH & MORGENROTH), Substance sensibilisatrice (BORDET), Copula (P. MÜLLER), Desmon (LONDON), Philocytase, Fixateur (METSCHNIKOFF), Präparator (GRUBER), Hilfskörper (BUCHNER);

b) für das Komplement: Addiment (EHRLICH & MORGENROTH), Alexin (BUCHNER, BORDET), Cytase (METSCHNIKOFF).

**) Ueber Schwankungen des Komplementgehalts im Verlaufe der Immunisierung vergleiche an späterer Stelle.

peratur (0^0) statt, ohne daß selbst bei Gegenwart von Komplement Hämolyse eintritt. Der Grund hierfür ist, wie Ehrlich & Morgenroth zeigen konnten, nicht oder keineswegs allein in einer durch die Temperaturerniedrigung veranlaßten Behinderung des hämolytischen Vorgangs zu suchen. Wenn man nämlich aktives hämolytisches Immunserum bei niedriger Temperatur mit den entsprechenden roten Blutkörperchen digeriert und nach einiger Zeit durch Zentrifugieren die ungelösten Blutkörperchen von der serumhaltigen Zwischenflüssigkeit trennt, so zeigt sich, daß weder das in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommene Blutsediment noch frische Blutkörperchen unter dem Einfluß der Abgußflüssigkeit bei höherer Temperatur der Hämolyse anheimfallen. Dagegen tritt beim Mischen der Abgußflüssigkeit mit dem in der Kälte vorbehandelten Blutsediment in der Wärme sofort Hämolyse ein. Dieser sogenannte „Kältetrennungsversuch" von Ehrlich & Morgenroth stellt demnach gewissermaßen die räumliche Trennung zweier an und für sich unwirksamer Komponenten des hämolytischen Immunserums dar und war daher geeignet, die Lehre von der komplexen Konstitution der Hämolysine in zwingender Weise zu stützen.

Das gleiche Phänomen wurde von Ehrlich & Morgenroth auch bei höherer Temperatur erzielt, wenn auch nicht in so ausgesprochener Form. Man kann nämlich durch vorsichtiges Abgrenzen der Digestionsdauer auch bei Brutschranktemperatur zu einer gewissen Zeit durch Zentrifugieren ein Blutsediment erhalten, das die thermostabile Substanz bereits reichlich gebunden, die thermolabile Komponente aber nur in geringem Grade aufgenommen hat. Auch in eklatanter Weise kann man aber bei höherer Temperatur die komplexe Konstitution der Hämolysine dadurch demonstrieren, daß man als Zusatz hypertonische Kochsalzlösung oder isotonische Lösungen geeigneter Salze (Bariumchlorid, Calciumchlorid) benutzt, welche die Hämolyse verhindern (Nolf, Markl, Ehrlich & Sachs), ohne dabei aber das hämolytische Agens zu zerstören (cf. Sachs, Friedberger, Manwaring, Hektoen & Rüdiger, Noguchi, v. Dungern & Coca, Ruffer & Crendiropoulo). Trennt man derart besalzene Gemische von Blutkörperchen und hämolytischem Serum durch Zentrifugieren, so ergeben sich, wenn man in der Abgußflüssigkeit das durch die Salzgegenwart verursachte Hemmnis durch geeignete Maßnahmen eliminiert, genau die nämlichen Verhältnisse, wie im Ehrlich-Morgenrothschen Kältetrennungsversuch, wie dies zuerst Sachs bei Verwendung von hypertonischer Kochsalzlösung, v. Dungern & Coca bei Benutzung isotonischer Calciumchlorid- und Bariumchloridlösung gezeigt haben. In gleicher Weise kann nach L. Michaelis & Skwirsky eine durch Zusatz geeigneter Phosphatgemische hergestellte schwach saure Reaktion zur Trennung der zwei Komponenten des Hämolysins dienen.

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnis ist es übrigens nicht mehr ohne weiteres angängig, derartige Trennungsversuche dahin aufzufassen, daß eine isolierte Bindung des Ambozeptors an die Blutkörperchen stattgefunden hat. Es hat sich nämlich gezeigt, daß auch die thermolabile Substanz des Normalserums, die wir als Komplement bezeichnen, durch gewisse Maßnahmen in zwei Fraktionen getrennt werden kann, die erst in gegenseitiger Kombination die Komplementwirkung ausüben. Man kann daher bei den erörterten Trennungsversuchen nicht von vornherein entscheiden, ob lediglich der Ambozeptor oder außerdem auch eine Fraktion des Komplements von den Blutkörperchen aufgenommen worden ist. Tatsächlich variieren die Dinge in dieser Hinsicht je nach den speziellen Verhältnissen und insbesondere nach der Ambozeptormenge, worauf in einem späteren Abschnitt bei der näheren Besprechung der Komplemente ein-

zugehen sein wird. Hier sei nur erwähnt, daß es natürlich für die Frage der komplexen Konstitution der Hämolysine gleichgültig ist, ob im Trennungsversuch nachgewiesen wird, daß die eine Fraktion lediglich den Ambozeptor, die andere lediglich das Komplement enthält, oder ob in der einen Fraktion der Ambozeptor im Verein mit einem Teil des Komplements isoliert wird. Wesentlich ist zunächst nur die Demonstration der Tatsache, daß aus einem hämolytischen Serum zwei an und für sich inaktive, im Verein aber wirksame Fraktionen erhalten werden können. In diesem Sinne kann der Beweis für die komplexe Konstitution der Hämolysine auch durch solche Verfahren geführt werden, welche nachweislich eine Spaltung des Komplements in zwei Fraktionen bedingen, und unter denen an erster Stelle die verschiedenen Methoden der Isolierung eines Globulin- und Albuminanteils im Serum (Ferrata, Liefmann, Sachs & Altmann) zu nennen sind. Es handelt sich dabei eben hauptsächlich um den Nachweis einer komplexen Zusammensetzung als differenzierendes Merkmal der Hämolysine des Blutserums gegenüber den als einfache, nicht dissoziierbare Stoffe aufzufassenden hämolytischen Toxinen.

Wenn auch die Lehre von der komplexen Konstitution der Hämolysine für die Immunsera rasch allgemeine Anerkennung fand, so bedurfte es doch langwieriger experimenteller Demonstrationen, bevor die von Ehrlich & Morgenroth inaugurierte Uebertragung dieser Betrachtungsweise auf den Bau der normalen Hämolysine des Blutserums allgemeine Zustimmung fand. H. Buchner hatte die globuliziden und bakteriziden Wirkungen des normalen Serums auf einen einheitlichen, als Alexin (Abwehrstoff) bezeichneten Serumbestandteil zurückgeführt, so daß es als prinzipiell neuartig imponierte, als Ehrlich & Morgenroth zum ersten Male zeigten, daß auch die normalen Hämolysine komplexer Natur sind und aus Ambozeptor und Komplement bestehen. Die Verallgemeinerung dieses Grundsatzes auf alle normalen hämolytischen Serumwirkungen ist insbesondere von Buchner und Gruber bekämpft worden. Obwohl ja nach den Grundsätzen, welche die Seitenkettentheorie gelehrt hat, und nach denen die immunisatorisch erzeugten Antikörper nur das Produkt einer exzessiven und spezifischen Steigerung normaler Geschehnisse darstellen, von vornherein zu erwarten war, daß normale und immunisatorisch erzeugte Hämolysine des Blutserums ihre Wirkung in prinzipiell gleichartiger Weise entfalten, so begegnete die Beweisführung doch in vielen Fällen nicht unerheblichen Schwierigkeiten. Die Gründe hierfür sind in den Grenzen der Methoden gelegen, welche uns für den Nachweis der komplexen Konstitution zur Verfügung stehen, und welche von Ehrlich & Morgenroth bereits in ihrer ersten Mitteilung hervorgehoben wurden.

Der einfachste Weg zum Nachweis der komplexen Konstitution, den wir als Verstärkungsversuch bezeichnen können, ist bei den normalen Hämolysinen nur in Ausnahmefällen gangbar. Im hämolytischen Immunserum ist, wie schon erwähnt, ein derartiger Ueberschuß von Ambozeptor gegenüber dem normalen geringen Komplementvorrat vorhanden, daß es ohne weiteres gelingt, geringe, nicht mehr hämolytische Immunserumdosen durch Zusatz von geeigneten Mengen des als Komplementträger fungierenden homologen Normalserums zu aktivieren und derart zum Ziele zu gelangen. Im Gegensatz dazu besteht im Normalserum in der Regel eine mehr oder weniger begrenzte Aequivalenz zwischen den beiden Komponenten, und wenn sie auch in gewissen Fällen nicht vorhanden ist, so daß der Ambozeptor überwiegt, so ist der Versuch schon meist deshalb nicht ausführbar, weil das homologe Serum mit umgekehrter Relation der beiden Komponenten ja fehlt.

In manchen Fällen kann man sich allerdings durch einen kleinen Kunstgriff helfen, indem man fötales Serum zur Verstärkung benutzt, das, wie bereits erörtert wurde, meist gar nicht oder schwächer wirkt, als das Serum Erwachsener und dabei in der Regel durch einen überwiegenden Ambozeptormangel charakterisiert ist, wobei ein wesentlicher Komplementvorrat vorhanden sein kann. Im allgemeinen aber ist man auf die Elimination der Komplementfunktion durch die Inaktivierung des Serums angewiesen.

Aber auch die Möglichkeit des Nachweises der komplexen Konstitution mittels der Aktivierungsmethode ist bei den normalen Hämolysinen nicht unbeschränkt gegeben. Abgesehen von dem gelegentlichen Vorkommen thermostabiler Komplemente (vgl. Ehrlich & Morgenroth) ist eine ausgesprochene Thermostabilität der Ambozeptoren nicht immer vorhanden. Zwar ertragen die hämolytischen Immunambozeptoren im allgemeinen ohne weiteres das übliche Inaktivieren durch halbstündiges Erhitzen auf 55 °, jedoch sind die hämolytischen Ambozeptoren der Normalsera vielfach durch eine größere Labilität charakterisiert, wie das seit den Untersuchungen von Sachs zahlreiche bestätigende Angaben der Autoren (E. Neisser & Friedemann, Morgenroth, Moreschi, Lazar u. a.) gezeigt haben. Man darf daher beim Nachweis der komplexen Konstitution der Hämolysine mittels des Aktivierungsverfahrens die Inaktivierung nicht ohne weiteres durch schematisches Erhitzen auf 55 ° vornehmen, muß vielmehr zunächst die niedrigste Temperatur ermitteln, bei welcher das Normalserum seine hämolytische Wirksamkeit verliert [Inaktivierungstemperatur *)].

Um nun den Nachweis der komplexen Konstitution durch die Aktivierung des inaktivierten Normalserums zu führen, muß man nach geeigneten Komplementquellen suchen, die naturgemäß nicht ohne weiteres zu finden sind. Denn einerseits darf ja das zur Komplettierung benutzte Serum mindestens in der zu verwendenden Menge nicht an und für sich auf die Blutkörperchen hämolytisch wirken, andererseits ist nicht jedes Komplement geeignet, zur Aktivierung eines bestimmten Ambozeptors zu dienen. Es kommt also auf eine Erprobung der verschiedenartigsten Sera auf ihr Komplettierungsvermögen an, und es kann in schwierigen Fällen vom Zufall abhängen, ob man eine geeignete Kombination findet **).

Allerdings ist bei Aktivierungsversuchen, in denen zur Komplettierung des Ambozeptors nicht das gleiche, sondern ein heterologes Serum benutzt wird, an einen Einwand zu denken, der von Gruber erhoben worden ist. Man muß sich nämlich bewußt sein, daß — streng genommen — bei gelungener Aktivierung sich noch nichts über die Konstitution des im aktiven Serum wirksamen Hämolysins zu ergeben braucht. Es könnte ja im aktiven Serum ein einheitliches Alexin im Sinne von Gruber und Buchner vorhanden sein, außerdem aber im inaktivierten Serum noch ein Ambozeptor zum Nachweis gelangen. Obgleich eine derartige Deduktion eigentlich nur eine rein hypothetische Komplizierung

*) In der Regel scheint mit der Thermolabilität der Ambozeptoren auch eine gesteigerte Labilität des Komplements vorhanden zu sein, welche es ermöglicht, den Ambozeptor noch isoliert zu erhalten.

**) Erwähnt seien in dieser Hinsicht die Untersuchungen von Hess & Römer über die Netzhautstäbchenlysine des normalen Serums. Hierbei glückte den Autoren eine Aktivierung des Rinderserums durch aktives Meerschweinchenserum nicht im Reagenzglase; wohl aber gelangte das Rinderserum zur lytischen Wirkung, wenn es vorher einige Zeit in der Meerschweinchenbauchhöhle belassen war. Die Aktivierung des Ambozeptors war also in vivo erfolgt. Man muß vielleicht an die Möglichkeit denken, daß auch in anderen Fällen die lebende Bauchhöhle oder das Peritonealexsudat stärkere Komplementfunktionen als Blutserum ausübt, wie das ja auch für die Aktivierung bakteriolytischer Ambozeptoren in gewissen Fällen beschrieben worden ist.

des Tatbestandes bedeuten würde und die Frage heute bei der allgemeinen Anerkennung, welche die Lehre von der komplexen Konstitution der Hämolysine gefunden hat, ein mehr historisches Interesse beansprucht, so sei doch darauf hingewiesen, daß in allen denjenigen Fällen, in denen der genannte Einwand von GRUBER erhoben wurde, auch auf anderen, in dieser Hinsicht einwandfreien Wegen das Zusammenwirken von zwei Komponenten bei der Hämolyse durch Normalserum erwiesen worden ist (vgl. SACHS). In einer Reihe von Fällen kann man nämlich auch durch Verwendung des dem inaktivierten artgleichen Serums zum Ziele gelangen. Bei manchen Serumarten, z. B. beim Hundeserum (cfr. SACHS, LEFMANN) ist bereits normalerweise relativ mehr Komplement als Ambozeptor enthalten, so daß es gelingt, durch geringe nicht mehr hämolytische Dosen des frischen aktiven Serums das durch Erhitzen inaktivierte Serum in seiner Wirkung zu restituieren. In ähnlicher Weise ist der Nachweis P. TH. MÜLLER gelungen, indem er auf experimentellem Wege eine einseitige Vermehrung des Komplementgehalts dadurch bewirkte, daß er den Versuchstieren Bouillon, Peptonwasser oder Aleuronatbrei intraperitoneal injizierte. In dem derart gewonnenen Serum war das Komplement in hinreichender Menge angereichert worden, so daß das Serum in kleinen Dosen zur Komplettierung des gleichartigen inaktivierten Serums benutzt werden konnte. Endlich ist in manchen Kombinationen die Beweisführung dadurch ermöglicht, daß das Serum von Föten oder juveniler Individuen überwiegend durch Ambozeptormangel charakterisiert ist, so daß es in praktischer Hinsicht sehr oft als reines oder fast reines Komplement herangezogen werden kann, mit welchem dann die Aktivierung des inaktivierten gleichartigen Serums erwachsener Individuen leicht gelingt (vgl. SACHS, POLANO und andere*).

Schließlich ist man auf die Aktivierungsmethode nicht allein angewiesen, und man kann in vielen Fällen auch durch das ebenfalls von EHRLICH & MORGENROTH inaugurierte Verfahren der direkten Trennung von Ambozeptor und Komplement bei Verwendung aktiver normaler Hämolysine zum Ziele gelangen. Dazu dient an erster Stelle der bereits erwähnte Kältetrennungsversuch, durch den in sehr vielen Kombinationen der Nachweis der komplexen Konstitution normaler Hämolysine gelungen ist. Allerdings handelt es sich auch hierbei, wie EHRLICH & MORGENROTH von Anfang an betont haben, um eine Methode, der gewisse Grenzen gesetzt sind. Die Voraussetzung des Verfahrens ist natürlich, daß die Avidität zwischen Zelle und Ambozeptor diejenige zum Komplement erheblich übertrifft. Das ist nun bei den hämolytischen Immunseris die Regel. Keineswegs liegen die Verhältnisse aber bei den Normalhämolysinen in gleicher Weise günstig. Sehr oft ist nämlich die Avidität zwischen Zelle und Normalambozeptoren so gering, daß eine meßbare Vereinigung in der Kälte nicht oder nur in

*) Im übrigen können bei der Komplettierung inaktivierter Sera, selbst wenn eine geeignete Kombination vorhanden ist, für den Nachweis auch noch andersartige Schwierigkeiten bestehen. Zunächst können im inaktivierten Serum antikomplementäre Funktionen interferieren, welche die lytische Wirkung des Komplements vereiteln, wie das z. B. beim Nachweis von Rinderblutambozeptoren im Kaninchenserum bei Komplettierung mit Meerschweinchenserum tatsächlich der Fall ist (vgl. BORDET). Man kann dann durch die vorherige Bindung des Ambozeptors an die Blutkörperchen und Entfernung der antikomplementären Momente mit der Zwischenflüssigkeit vor dem Komplementzusatz unter Umständen noch zum Ziele gelangen. Andererseits kann aber auch gerade die Benutzung dieses Weges von Nachteil sein; denn im inaktivierten Serum sind unter Umständen auch Modifikationen der wirksamen Komponenten (Komplementoide oder Ambozeptoide) vorhanden, welche zwar lytisch unwirksam sind, aber die Funktion der wirksamen Stoffe vereiteln. In dieser Hinsicht kommt besonders das von EHRLICH & SACHS analysierte Phänomen der Komplementoidverstopfung in Betracht, und es hat sich gerade hierbei gezeigt, daß die Komplementoide insbesondere dann störend interferieren, wenn sie vor dem Komplementzusatz mit dem Ambozeptor auf das Blut einwirken, während bei gleichzeitiger Anwesenheit von nativem Komplement das letztere dennoch zur Wirkung gelangt. (Näheres siehe im Abschnitt „Komplemente".)

geringem Maße erfolgt. Man kann dann auch durch Erhöhung der Temperatur nicht immer zu einer nachweisbaren Trennung gelangen, weil oftmals der Unterschied zwischen der Reaktionstendenz der Ambozeptor- und Komplementverankerung ein so geringer ist, daß beide Komponenten entweder gleichzeitig gebunden werden oder vereint in der Flüssigkeit zurückbleiben. Zuweilen scheint sogar die Avidität des Ambozeptors zur Zelle erst bei Komplementgegenwart reaktionsfähig zu werden (cf. Ehrlich und Sachs). Durch die Variabilität der skizzierten Bedingungen sind der Kältetrennungsmethode natürliche Schranken gesetzt, so daß ihr Mißlingen zu keinen Schlüssen berechtigt.

Bei manchen Normalhämolysinen, bei denen die Reaktionsfähigkeit des Ambozeptors nur in der Kälte unzureichend ist, bei höherer Temperatur aber für eine Verankerung ohne Komplementbindung ausreicht, läßt sich die Trennung in der Wärme durchführen, wenn die Reaktion zwischen Ambozeptor und Komplement durch gewisse später eliminierbare Faktoren ausgeschaltet wird. Als solche Maßnahmen kommen ein Zusatz hypertonischer Kochsalzlösung in Betracht (Sachs), wobei die Hypertonie der Abgußflüssigkeit später durch geeignetes Verdünnen mit destilliertem Wasser beseitigt wird, sowie das durch v. Dungern & Coca geübte Bariumchloridverfahren, bei dem durch dieses Salz die Bindung des Komplements gehemmt, das im Abguß frei gebliebene Komplement durch Zusatz von Natriumoxalat aber wieder wirkungsfähig wird.

Mit dem einen oder dem anderen der hier skizzierten Verfahren ist in allen daraufhin untersuchten Warmblüterseris, und insbesondere auch in solchen, in denen von Buchner und Gruber negative Befunde erhoben worden waren, der Nachweis der komplexen Konstitution geführt worden (Ehrlich & Morgenroth, Ehrlich & Sachs, Sachs, P. Müller, London, E. Neisser & Döring, Meltzer, Polano, Moreschi u. a.), von Straus & Wolff (Marshall) auch für die Hämolysine der Transsudate und Exsudate, und die von Ehrlich & Morgenroth begründete Auffassung kann daher als eine allgemeine Gesetzmäßigkeit gelten. Aber auch für Hämolysine im Kaltblüterserum hat sich das nämliche ergeben. So haben Flexner & Noguchi im Schlangenserum und bei anderen Kaltblütern, Lazar im normalen und Immunserum des Frosches die komplexe Konstitution der Hämolysine dartun können*).

*) Verwiesen sei hierbei auf die Angabe Lazars, nach welcher die hämolytischen Ambozeptoren des Froschserums nur durch Froschserum, nicht durch andersartige Sera aktivierbar sind. Allerdings haben Friedberger & Seelig keine Anhaltspunkte für das Vorhandensein komplexer Hämolysine im Froschserum gefunden, und sie glauben daher, dessen hämolytische Wirkung dem Vorhandensein von echten Hämotoxinen zuschreiben zu sollen. Dagegen sind neuerdings auch Fränkel & Liefmann durch die Heranziehung der zur Komplementspaltung dienenden Globulinfällungsmethoden zum Nachweis der komplexen Konstitution der Froschserumhämolysine gelangt (vgl. hierzu auch Landsteiner & Rock). Für das Hämolysin des Aalserums war der Nachweis der komplexen Konstitution mittels der oben beschriebenen üblichen Methoden nicht geglückt, und erst kürzlich haben Camus & Gley eine Reihe von Erfahrungen zusammengestellt, welche nach ihrer Ansicht beweisen, daß das Aalserum seine hämolytische Wirkung einem einfachen Toxin verdankt. Entsprechend den obigen Ausführungen wird man freilich wegen der Unzulänglichkeit der zur Verfügung stehenden Methoden einer derartigen Schlußfolgerung nicht ohne weiteres beistimmen können, und in der Tat existieren neuere Mitteilungen von Liefmann & Andreew, in welchen die Autoren berichten, daß es ebenso wie beim Froschserum auch beim Aalserum gelingt, durch Globulinfällung zwei Fraktionen zu erhalten, welche an und für sich unwirksam sind, vereint aber hämolytisch wirken. Man kann aus derartigen Versuchen, wie schon erwähnt, nicht ohne weiteres schließen, daß ein mit der Ambozeptor-Komplementwirkung identi-

Im Anschluß an die Besprechung der komplexen Konstitution der Hämolysine sei noch die gleichsinnige Frage für die Hämagglutinine des Blutserums kurz erörtert. Im allgemeinen können die Hämagglutinine als einheitliche Substanzen aufgefaßt werden; jedenfalls bleibt die Agglutinationswirkung der Sera nach dem für die hämolytische Funktion deletären Erhitzen erhalten: die Serumagglutinine sind also thermostabile Stoffe. Verwiesen sei indes auf die bereits von Bail, wesentlich auf Grund von Studien über Bakterienagglutinine vertretene Auffassung, nach welcher auch die Agglutinine komplexer Konstitution sind und durch das Zusammenwirken des thermostabilen „Hemiagglutinins" mit dem thermolabilen „Agglutinophor" die Agglutinationsphänomene bedingen. Ebenso hat v. Baumgarten gerade für die Hämagglutinine des Blutserums eine komplexe Konstitution angenommen. Auf Grund mikroskopischer Beobachtungen ist er der Ansicht, daß das durch Erhitzen inaktivierte Serum nur eine „Agglomeration" bedingt, die erst nach Zusatz eines geeigneten aktiven Serums zu einer echten Agglutination wird. Andererseits wird nach Streng durch Komplementzusatz und Komplementbindung die Wirkung der Agglutinine gehemmt. Es mag genügen, auf diese Angaben zu verweisen, ohne an dieser Stelle hierbei näher zu verweilen.

Daß es jedenfalls Hämagglutinationswirkungen des Serums gibt, welche sicherlich komplexer Art sind, haben neuere Untersuchungen gezeigt. Wir dürfen hierbei allerdings diejenigen Agglutinationswirkungen, welche durch Kombination von Antikörperfunktionen bedingt sind, wie das bei der später zu erörternden „Kettenbindung" (Moreschi) der Fall ist, ausschließen, ebenso den von Bordet & Gengou beschriebenen und als „Koagglutination" bezeichneten Vorgang, bei dem es sich nicht um das Zusammenwirken von Blutkörperchen und einem korrespondierenden Antiserum, sondern um das Niederreißen von roten Blutkörperchen durch die Reaktion von präzipitabler Substanz mit entsprechendem Antiserum handelt*).

Dagegen gehört hierher die agglutinationsvermittelnde Funktion, welche Kreuzspinnengift im Verein mit inaktivierten hämolytischen Immunseris ausübt. Landsteiner & Fürth hatten berichtet, daß Hämotoxine, darunter auch das Kreuzspinnengift, auf, ihrer hämolytischen Wirkung gegenüber resistente, Blutarten durch Vermittelung inaktivierter spezifischer Immunsera hämolytisch wirken können, konnten allerdings dieses hämolytische Phänomen in späteren Versuchen nicht wieder reproduzieren. Dagegen hatten sie gleichzeitig angegeben, daß durch das Zusammenwirken von Kreuzspinnengift mit inaktiviertem Immunserum Hämagglutination entsteht. Dieses Agglutinationsphänomen ist durch v. Szily näher analysiert worden, und es ergab sich hierbei, daß sogar minimale Mengen des inaktivierten Immunserums genügen, um im Verein mit an sich völlig unwirksamem Kreuzspinnengift eine starke Agglutinationswirkung zu bedingen. Der Wirkungsmechanismus unterscheidet sich dabei markant von demjenigen der Hämolysine, indem beide Komponenten (Immunserum und Kreuzspinnengift) unabhängig voneinander von den Blutkörperchen aufgenommen werden, was bei den Hämolysinen nur für den Ambozeptor gilt. Ob hierbei die Antikörper des Immunserums mit den eigentlichen Agglutininen zu identifizieren sind, erscheint durchaus zweifelhaft; man könnte annehmen, daß es sich um eine Funktion hämolytischer Ambozeptoren handelte. Jedenfalls haben die Untersuchungen keinen Anlaß zu der Annahme gegeben, daß dem Kreuzspinnengift eine komplementartige Wirkung zukommt.

Nach einer Angabe Gengous kann auch durch das Zusammenwirken von inaktivem Immunserum und inaktivem Meerschweinchenserum Hämagglutination eintreten. Neuerdings ist Dean zu ganz entsprechenden Ergebnissen gelangt, und er glaubt, auf Grund einer gründlichen Analyse der Erscheinung schließen zu müssen, daß diese Form der Agglutination den der Wirkung agglutinierender Sera zugrunde liegenden Typus darstellt. Nach Dean wird daher die Serumagglutination durch zwei Faktoren bedingt, den spezifischen Antikörper und eine

---

scher Mechanismus vorliegt, aber die Versuche deuten jedenfalls auf eine komplexe Konstitution hin und legen daher die Vermutung nahe, daß es sich auch bei diesen hämolytischen Serumwirkungen um eine den Warmblüterseris entsprechende Wirkungsart handeln dürfte.

*) Es dürfte sich wohl bei einer älteren Beobachtung von Beaujard & Henri um das nämliche Koagglutinationsphänomen handeln. Danach werden nämlich gewaschene Blutkörperchen von Kaninchen, die mit Eiereiweiß vorbehandelt wurden, durch Eiereiweiß agglutiniert, was die Autoren auf Reste den Blutkörperchen noch adhärierenden Serums zu beziehen geneigt sind.

nicht-spezifische, thermostabile, an die Globulinfraktion gebundene Serumsubstanz. Folgt man also der Ansicht Deans, so kann man natürlich auch hierbei nicht von einem Zusammenwirken mit Komplementen sprechen.

Jedoch gibt es auch Agglutinationsphänomene, bei denen offenbar komplementartige Stoffe interferieren. Die erste Beobachtung dieser Art stammt von Muir & Browning, welche zeigen konnten, daß Rinderblut zwar weder durch inaktives, vom Kaninchen gewonnenes Immunserum, noch durch aktives Rinderserum, wohl aber durch die Kombination beider Komponenten stark agglutiniert wird, und daß die aktive Substanz des Rinderserums beim Erhitzen auf 55° ihre Funktion verliert. Augenscheinlich handelt es sich hierbei um die erste Beobachtung eines Phänomens, das von Bordet & Gay in seiner allgemeineren Bedeutung erkannt und als „Konglutination" bezeichnet wurde. Konglutination tritt nach Bordet & Gay (cfr. auch Bordet & Streng) ein, wenn auf Blutkörperchen spezifisches inaktiviertes Immunserum im Verein mit Komplement und sog. Konglutinin, welches sich vornehmlich im inaktivierten Rinderserum, aber auch in inaktivierten Seris anderer Tierarten (vgl. hierzu Streng) vorfindet, zusammenwirkt. Bordet, Gay & Streng fassen jedoch die im Antiserum hierbei wirksamen Stoffe nicht als agglutinierende Antikörper auf, vielmehr identifizieren sie sie mit den Ambozeptoren. Sie betrachten daher die Konglutination als ein Mittel, den Ambozeptornachweis auch in solchen Fällen zu führen, in denen das Komplement gebunden wird, ohne an und für sich eine wahrnehmbare Wirkung auszuüben, oder in denen das als Antigen fungierende Substrat nicht geeignet ist, die Folge der Komplementwirkung durch den lytischen Prozeß erkennen zu lassen. Im übrigen genügt nach neueren Untersuchungen Gengous für die Konglutination bereits die Globulinfraktion des komplettierenden Serums, welche, wie an späterer Stelle zu besprechen sein wird, nur die eine, an und für sich hämolytisch unwirksame Komponente des Komplements enthält*).

Es dürfte durchaus berechtigt sein, wenn Bordet, Gay und Streng das hier beschriebene Phänomen als Konglutination durch den eigenartigen Wirkungsmechanismus von den Agglutinationserscheinungen differenzieren. Allerdings sind von Bail und Spät hiergegen Einwendungen erhoben worden, auf welche aber, da es sich um Versuche mit Bakterien handelt, an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden kann (vgl. hierzu auch Dean). Jedenfalls haben insbesondere Versuche von Streng gezeigt, daß die als Konglutinin bezeichnete Komponente sich von dem eigentlichen Agglutinin wohl unterscheidet. So kann man z. B. durch Dialyse die in den Globulinniederschlag gehenden Konglutinine von den in der Albuminfraktion verbleibenden Agglutininen trennen, und ebenso können Agglutinine von dem korrespondierenden Antigen gebunden werden, ohne daß ein Verlust an Konglutinin statthat**).

B. Wirkungsart.

Was die Wirkungsart der Hämolysine anlangt, so ergibt sich einerseits aus der komplexen Konstitution, andererseits aus den bereits von Ehrlich & Morgenroth demonstrierten Bindungsversuchen, daß das Komplement als solches mit den roten Blutkörperchen in keiner Weise zu reagieren imstande ist, wenn ein geeigneter Ambozeptor fehlt. Der Ambozeptor hingegen reagiert mindestens in der überwiegenden Mehrheit der Fälle an und für sich mit den Blutkörperchen und wird von ihnen gebunden. Die mit Ambozeptor derart beladene Zelle bindet im Gegensatz zur nativen das Komplement und fällt seiner Wirkung anheim. Das sind die wichtigsten tatsächlichen Befunde, deren Kenntnis der grundlegenden Experimentalanalyse Ehrlichs & Morgenroths zu danken ist. In theoretischer Hinsicht gingen aber die Auffassungen vom Beginn der Hämolysinforschung ab insofern

*) Erwähnt sei in diesem Zusammenhange, daß nach Barikine & Gengou der Konglutination formal entsprechende Erscheinungen sich auch bei Verwendung spezifischer Niederschläge, sowie von Mastix und Stärkeemulsionen erzeugen lassen (vergl. hierzu auch Sachs).

**) Ueber die Verwendung der Konglutination zu serodiagnostischen Zwecken sei auf das Kapitel „Experimentelle spezifische Diagnostik mittels Agglutination etc." im 3. Bande dieses Handbuchs verwiesen. Vgl. auch das Kapitel „Agglutinine" in dem vorliegenden Bande.

auseinander, als von Ehrlich & Morgenroth angenommen wurde, daß der Ambozeptor unter gewissen Bedingungen mit dem Komplement eine lockere chemische, sehr leicht dissoziierbare Verbindung eingeht. Nach Ehrlich & Morgenroth ist daher der Ambozeptor als ein mit zwei chemischen Aviditäten ausgestatteter Antikörper aufzufassen, welcher einerseits durch die sogenannte cytophile Gruppe mit der Zelle, andererseits durch den komplementophilen Apparat mit dem Komplement zu reagieren befähigt ist, eine Anschauung, die bereits in der Bezeichnung „Ambozeptor" zum Ausdruck gelangt. Dieser als Ambozeptortheorie bekannten Auffassung hat Bordet seine Sensibilisierungstheorie gegenübergestellt, nach welcher der Ambozeptor zwar, wie es den tatsächlichen Verhältnissen entspricht, von den roten Blutkörperchen gebunden wird, zu dem Komplement aber in keinerlei Beziehungen steht. Dem Vorgang der Komplementwirkung legt Bordet die Annahme von physikalischen Adsorptionserscheinungen zugrunde, indem er den Ambozeptor mit einer Beize vergleicht, welche die Zellen derart alteriert, daß sie nunmehr der Einwirkung des Komplementes unterliegen.

Einem näheren Einblick in die hier in Betracht kommenden Verhältnisse wird die Besprechung der einzelnen Eigenschaften der Ambozeptoren und Komplemente vorangehen müssen, und es wird daher an späterer Stelle auf die Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement zurückzukommen zu sein. Hier sei nur bemerkt, daß Beziehungen zwischen der nativen Zelle und dem Komplement keinesfalls existieren und daher bei der Bordetschen Auffassung der ambozeptorbeladenen Zelle eine neu entstehende Affinität zum Komplement vindiziert werden muß. Es liegt daher in dem skizzierten Sachverhalt begründet, daß Bordets Beweisführung eine indirekte sein muß und sich dementsprechend wesentlich auf Einwände gegen die zur Stütze der Ambozeptortheorie beigebrachten experimentellen Belege erstreckt.

Es darf vielleicht auch gleich an dieser Stelle auf einen Einwand eingegangen werden, der von Gruber gegen die Ambozeptortheorie erhoben wurde. Gruber hatte nämlich einerseits angenommen, daß nach Ehrlich & Morgenroth bei höherer Temperatur eine Bindung zwischen Ambozeptor und Komplement vorhanden sein müsse, und dementsprechend in dem Kältetrennungsversuch einen Beweis gegen die Ambozeptortheorie erblickt, indem er andererseits darauf hinwies, daß eine Dissoziation durch Kälte nicht vorkomme. Demgegenüber hat Morgenroth bemerkt, daß eine Dissoziation bei Temperaturerniedrigung nur dafür sprechen würde, daß die Verbindung von Ambozeptor und Komplement endothermisch, unter Wärmeverbrauch, vor sich geht, aber gleichzeitig betont, daß nach Ehrlich & Morgenroth Ambozeptor und Komplement bei höherer Temperatur gar nicht fest zum Hämolysin vereinigt sind, daß vielmehr „im Serum Ambozeptor und Komplement bis auf einen praktisch zu vernachlässigenden, d. h. nicht zur Hämolyse ausreichenden geringen Anteil nebeneinander existieren". Da nun Morgenroth gleichzeitig zeigen konnte, daß mehr als 20 Proz. der zur kompletten Hämolyse notwendigen Ambozeptor- und Komplementmenge sich dem Nachweise entziehen können, so kommt die Frage einer Dissoziation durch Abkühlung hierbei gar nicht in Betracht.

Dagegen haben Ehrlich & Morgenroth bereits aus ihren ersten Feststellungen den Schluß gezogen, daß mit der Bindung des Ambozeptors an die roten Blutkörperchen eine erhebliche Aviditätssteigerung in der Reaktionstendenz zwischen Ambozeptor und Komplement verbunden sein muß. Es ist daher, auch wenn man von der später zu erörternden Vielheit der Komplemente absieht, nur zu erwarten, daß in einer Mischung von Ambozeptor und Komplement eine Disponibilität des Komplements für ambozeptorbeladene Zellelemente besteht, eine Tatsache, durch deren Demonstration Bordet einen Beweis gegen die Richtigkeit der Ambozeptortheorie aufgefunden zu haben glaubte.

Was die wiederholt diskutierte Frage anlangt, ob die Hämolysine nach Art von Fermenten wirken, so wird die Erörterung hierüber bei der komplexen Konstitution wiederum getrennt für Ambozeptor und Komplement geführt werden müssen. Jedenfalls aber darf man die Funktion der Hämolysine wohl nicht als einen

Akt proteolytischer Verdauung im engeren Sinne auffassen, wie das von Buchner (vgl. auch Ehrlich & Morgenroth) angenommen wurde. Denn es tritt Hämolyse ein, ohne daß die Stromata schwinden*) (cf. Bordet, Nolf, v. Baumgarten, Landau u. a.), und der Nachweis von Verdauungsprodukten im hämolysierten Blut ist Nolf nicht gelungen. Auch Ohta gibt an, daß eine nachweisbare Proteolyse parallel mit der spezifischen Hämolyse nicht zur Beobachtung gelangt. Andererseits wurde von Neuberg und seinen Mitarbeitern ein ursächlicher Zusammenhang zwischen hämolytischen und lipolytischen Fähigkeiten vermutet (vgl. auch Bergel). Indessen entbehrt auch diese Hypothese hinreichende Argumente.

Neuberg & Rosenberg haben zwar gezeigt, daß verschiedene tierische Hämolysine lipolytisch wirken, und Neuberg & Reicher haben auch mit Antiseris entsprechende Versuche ausgeführt. Jedoch fehlen für einen Versuch, welcher gerade die hämolytischen Sera betrifft, und aus dem hervorgeht, daß ein Gemisch von hämolytischem Immunserum mit normalem Meerschweinchenserum stärker lipolytisch wirkt als Meerschweinchenserum allein, die erforderlichen Kontrollen, so daß vorläufig eine Berechtigung zu Schlußfolgerungen nicht vorliegt. Selbst wenn sich ein Parallelismus zwischen Lipolyse und Hämolyse nachweisen läßt, so muß es doch unentschieden bleiben, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen beiden Erscheinungsformen besteht oder nicht, wie das auch Neuberg selbst hervorgehoben hat. Auch berechtigen unsere Kenntnisse von den sogenannten lecithidbildenden Blutgiften, welche den Ausgangspunkt zu den Vergleichen zwischen lipolytischer und hämolytischer Wirkung gegeben haben, durchaus nicht zu einer derartigen Auffassung; denn bei den lecithidbildenden Giften, als deren Prototyp das Schlangengift gelten kann, ist ja das hämolytische Agens gar nicht die, allerdings lipolytisch wirkende, Giftlösung als solche. Das Hämolysin entsteht vielmehr erst durch das Zusammenwirken des Giftstoffes mit Lipoiden, und es ist dabei gleichgültig, ob man mit Kyes eine Verbindung von Gift und Lipoid als wirksames Agens annimmt, oder ob man für die hämolytische Funktion die Entstehung eines giftfreien Lipoidspaltproduktes für hinreichend erachtet, wie es nach den Untersuchungen von v. Dungern & Coca, sowie Manwaring den Tatsachen entspricht. Bei den Wirkungen der Schlangengifte und ähnlich wirkender Toxine bedingt die Lipolyse also gar nicht auf direktem Wege den hämolytischen Vorgang, vielmehr kann die hämolytische Funktion nur als die indirekte Folge eines lipolytischen Prozesses gelten, der zudem zu kochbeständigen und daher um so weniger als fermentartig anzusprechenden Reaktionsprodukten führt. In ganz ähnlicher Weise sind wohl auch die von Friedemann, Wohlgemuth und Noguchi mitgeteilten Versuche über Entstehung hämolytischer Wirkungen durch die Kombination von Lipasen mit fettartigen Stoffen aufzufassen (vgl. ältere Beobachtungen von Delezenne, auch Neuberg & Reicher), ohne daß man von einer besonderen lipolytischen Form der Hämolyse sprechen kann. Wenn natürlich auch kein Zweifel besteht, daß in derartigen Fällen lipolytische und hämolytische Wirkungen in einem ursächlichen Zusammenhang stehen, so ist doch zu berücksichtigen, daß die Lipolyse eben der Hämolyse vorangeht und durch ihre Wirkung erst das hämolytische Agens erzeugt. Es erscheint daher auch nicht angängig, den Wirkungsmechanismus derartiger Formen der Hämolyse mit der die Funktion der Serumlysine beherrschenden Ambozeptor-Komplementwirkung in Paralle zu stellen**). Ob aber überhaupt durch Lipasen die Blutkörperchen in der Weise angegriffen werden können, daß durch lipolytische Wirkung unmittelbar Hämolyse entsteht, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Jedenfalls steht ein Beweis hierfür aus***).

*) Bei der durch andere Blutgifte bedingten totalen Auflösung spricht v. Baumgarten von „Erythrocytolyse" im Gegensatz zur „Hämolyse".

**) Andererseits sei in diesem Zusammenhange an Analogien erinnert, welche der Wirkungsmechanismus gewisser Fermente mit denjenigen der Hämolysine insofern aufweist, als bei einer Reihe von Fermentwirkungen die Synergie zweier Komponenten als erwiesen gelten kann (cf. Pawlow-Schepowalnikoff, Delezenne, Korschun, Ainley Walker, Buchner und Klatte u. a.). Die Frage, ob diesen formalen Analogien eine tiefere Uebereinstimmung des Wirkungsmechanismus zugrunde liegt, soll aber hier unerörtert bleiben.

***) Ueber Lipolyse und Agglutination vgl. Bergel.

Auf die Frage, ob die Hämolyse durch Blutserum auf einer Beeinflussung von Lipoidhüllen oder Lipoideiweißverbindungen beruht, wie es von LANDSTEINER und seinen Mitarbeitern (v. JAGIÇ, v. EISLER) angenommen wird, soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Es sei in dieser Hinsicht auf die vorzügliche zusammenfassende Darstellung LANDSTEINERS im Handbuche der Biochemie verwiesen. Im übrigen äußert sich auch LANDSTEINER gegenüber der Annahme einer direkten Hämolyse durch Lipasen skeptisch. Ueber gewisse Differenzen bei der Hämolyse durch Serum und fettlösende Agentien berichtet KÖPPE. v. BAUMGARTEN wies auf den Unterschied hin, der darin besteht, daß nach der Hämolyse durch fettlösende Stoffe die Stromata nicht mehr nachweisbar sind, bei der Serumhämolyse aber erhalten bleiben. Ebenso betonen NEUFELD & v. PROWAZEK, NEUFELD & HÄNDEL die vollständige Auflösung der Erythrocyten durch Laugen, Seifen, gallensaure Salze im Gegensatz zu dem Erhaltenbleiben der Schatten und Kerne (LANDAU) bei der Hämolyse durch Serum (und Saponinsubstanzen).

Darin, daß der Angriffspunkt der hämolytischen Serumstoffe im Stroma gelegen ist, stimmen wohl alle Autoren überein. Die rein osmologische Betrachtungsweise, wie sie früher von v. BAUMGARTEN versucht wurde, ist von diesem Autor selbst in der ursprünglichen Form aufgegeben worden.

v. BAUMGARTEN hielt zunächst die Annahme von Komplementen für überflüssig und betrachtete die Hämolyse als Folge der Einwirkung der durch fremdartiges Serum bedingten geringgradigen osmotischen Störungen auf die durch die Immunstoffe veränderten Blutzellen. Konnte man hiergegen bereits einwenden, daß es eine Reihe mit ambozeptorhaltigem inaktivierten Serum sich in ihrem eigenen Blutserum auflösen, so hat v. BAUMGARTEN später selbst seine Anschauungen modifiziert. Er nimmt nunmehr an, daß durch die Bindung von Ambozeptor und Komplement an das Stroma eine „molekulare Alteration“ eintritt, „der zufolge die normale Permeabilität (Semipermeabilität) des Stromes sich ändert, wodurch es zu Störungen des osmotischen Gleichgewichts zwischen dem Blutkörpercheninhalt und der umgebenden Flüssigkeit kommt“. Diese Auffassung kommt derjenigen der EHRLICHschen Schule zum mindesten sehr nahe. Denn nach EHRLICH ist das Stroma oder Diskoplasma der roten Blutkörperchen als eine diffusionsverhindernde Membran aufzufassen, deren wesentliche Funktion es ist, den Austritt des Hämoglobins in die Blutflüssigkeit zu verhindern. Diese wichtige Funktion des Stromas wird aber nach EHRLICH aufgehoben durch die Einwirkung aller Agenzien, welche schädigend resp. protoplasmatötend wirken. Man kann also jedenfalls die Folge der Hämolysinwirkung als eine Schädigung des Stromes auffassen, das hierdurch seine diffusionsverhindernde Funktion einbüßt. In diesem Sinne nähern sich auch die Anschauungen v. BAUMGARTENS dieser allgemeinen Definition. Denn die osmologische Betrachtung bezieht sich in der jetzigen Form, wie RÖSSLE bemerkt, nur auf den sekundären Vorgang des Hämoglobinaustritts, läßt aber die primäre Ursache der Hämolysinwirkung unberührt.

Die Schädigungen, welche die Stromata durch die Wirkung hämolytischer Sera erleiden, kann man nach BORDET auch sinnfällig zum Ausdruck bringen.

Es handelt sich hierbei um Differenzen im Verhalten der durch Serumhämolyse und durch Hämolyse mittels salzfreien Wassers gewonnenen Blutkörperchenschatten. Zwar ergibt sich bei mikroskopischer Betrachtung zunächst keine Differenz; fügt man jedoch eine geeignete konzentrierte Salzlösung hinzu, so behalten die durch Serumwirkung gewonnenen Stromata ihre Form, während die durch Wasserhämolyse erzeugten runzlig werden und erheblich zusammenschrumpfen. Auch makroskopisch zeigt sich der Unterschied, indem nur bei der Wasserhämolyse durch Salzzusatz die Transparenz schwindet und die Flüssigkeit getrübt wird. Zum Nachweis dieser Veränderung ist nicht intaktes Blut erforderlich; man kann vielmehr prinzipiell gleichartige Erscheinungen beobachten, wenn man auf die durch Wasserhämolyse gewonnene Stromata hämolytisches Serum einwirken läßt*).

---

*) In gleicher Weise fand BORDET die Stromata nach der durch Sublimat erzeugten Hämolyse osmotischen Einflüssen gegenüber verändert.

Auch Bordet gelangt derart zu dem Schluß, daß „die Hämolyse durch das Serum durch die Tatsache bedingt ist, daß die Blutkörperchenwand (Stroma) eine Läsion erleidet, die ihr die Empfindlichlichkeit für die osmotischen Einflüsse raubt“.

Kurz hingewiesen sei auf eine Reihe von Arbeiten, welche sich mit den hämolytischen Serumwirkungen von physikalisch-chemischen Gesichtspunkten aus beschäftigen *) (vgl. hierzu Henri, Cernovodeanu & Henri, Mioni, Arrhenius, Zangger, Frey, Manwaring, Landsteiner, Traube u. a.). Es handelt sich dabei um Untersuchungen über Reaktionsgeschwindigkeit, Einfluß der Blut- und Serummenge, hämolytische Wirkung von Serumgemischen, physikalisch-chemische oder kolloid-chemische Betrachtungen. Der komplexen Konstitution der Hämolysine und den verschiedenartigen in den Seris neben den zur Hämolyse erforderlichen Agenzien vorkommenden Stoffen, welche den hämolytischen Vorgang im positiven oder negativen Sinne beeinflussen können, dürfte dabei nicht immer in hinreichender Weise Rechnung getragen sein. Da in den folgenden Abschnitten die beiden Komponenten der Hämolysine, Ambozeptor und Komplement, gesondert betrachtet werden, wird an geeigneter Stelle auf einige hierher gehörige Fragen kurz zurückzukommen sein.

Was die Beziehungen zwischen Agglutination und Hämolyse anlangt, so wird heute im Gegensatz zu der ursprünglichen Auffassung Bordets, daß Agglutination stets mit der Hämolyse vergesellschaftet ist und ihr vorangeht, fast allgemein die von Ehrlich & Morgenroth ausgesprochene Ansicht geteilt, daß „die Agglutination keineswegs als eine Vorbedingung des hämolytischen Vorganges aufgefaßt werden darf“, daß vielmehr Agglutinine und Hämolysine unabhängig voneinander im Serum bestehen können.

Allerdings vertritt v. Baumgarten die Auffassung, daß die Agglutination als eine Vorstufe der Hämolyse zu betrachten ist. Auf Grund von mikroskopischen Beobachtungen ist er, wie schon erwähnt wurde, der Meinung, daß auch die Agglutinine im allgemeinen komplexer Konstitution sind und zur vollen Entfaltung ihrer Wirkung der Beteiligung des Komplementes bedürfen. Auf Grund obiger Ausführungen müssen wir indes die Agglutinine im eigentlichen Sinne als thermostabile Substanzen betrachten. Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Agglutination und Hämolyse ist daher nur in dem Sinne zu stellen, ob Agglutinine und Ambozeptoren identische Stoffe sind, und wird daher im folgenden Abschnitt bei der Erörterung der Ambozeptoren zu besprechen sein.

III. Ambozeptoren.

Der Ambozeptor ist bei den hämolytischen und cytotoxischen Serumwirkungen der Träger der eigentlichen Antikörperfunktion. Bei der Immunisierung mit Zellen stellt, wie das bereits erwähnt wurde, der Ambozeptor das Produkt des Immunisierungsprozesses dar, und auch bei den normalen Hämolysinen, welche, wie wir gesehen haben, nur physiologische Analoga der hämolytischen Immunsera sind, ist die Antikörperwirkung durch den Ambozeptor bedingt, dessen Vorhandensein erst die Funktion des stets einen normalen Serumbestandteil bildenden Komplements ermöglicht. Diese, die Komplementwirkung vermittelnde Rolle des Ambozeptors muß auch der Definition des Begriffes zugrunde gelegt werden. Unter Ambozeptoren sind demnach solche normale oder immunisatorisch gebildete Antikörper des Blutserums zu verstehen, welche die Wirkung der Komplemente, d. h. normaler, an und für sich indifferenter und fast immer thermolabiler Serumstoffe auf das zugehörige Antigen vermitteln.

*) Ueber physikalische Chemie der roten Blutkörperchen, Permeabilität und Hämolyse durch physikalische und chemische Faktoren, vgl. auch den Aufsatz von Höber im Handbuche der Biochemie.

Diese Definition umfaßt allerdings nicht alle Möglichkeiten der Erscheinungsform. Sie erstreckt sich vielmehr nur auf derartige Kombinationen, in denen das Antigen, wie es bei roten Blutkörperchen, Bakterien, Eigenbewegung aufweisenden Zellarten der Fall ist, durch das Komplement einer sinnfälligen Veränderung unterworfen wird. Fällt aber die direkte Wahrnehmbarkeit der Komplementfunktion fort, so kann von einer nachweisbaren Wirkung nicht mehr gesprochen werden, und man ist dann auf den indirekten Weg des Ambozeptornachweises angewiesen, der, wie das Bordet & Gengou zuerst gezeigt haben, darin besteht, daß das Komplement zwar nicht sichtbar wirkt, aber trotzdem durch das Zusammenwirken des Ambozeptors mit dem Antigen verschwindet. Wenn man daher in weiterem Sinne alle diejenigen Antikörper, welche durch ihre Verbindung mit dem zugehörigen Antigen eine Komplementbindung und damit ein Erlöschen der Komplementfunktion bewirken, als Ambozeptoren bezeichnen kann, so ist hierbei dem Begriff des Antikörpers eine besondere Prägnanz beizulegen. Denn wir wissen aus den Erfahrungen über die Komplementbindungserscheinungen, insbesondere auch durch die Analyse der Wassermannschen Syphilisreaktion, daß durch das Zusammenwirken von Serum mit einer anderen Komponente Komplementschwund verursacht werden kann, ohne daß sich irgendwelche Anhaltspunkte ergeben, welche zu einer Charakterisierung der dabei wirkenden Serumstoffe als Antikörper berechtigen. Man wird also beim indirekten Nachweis des Ambozeptors mittels Komplementbindung die Gewähr dafür haben müssen, daß der Komplementbindung wirklich die Reaktion zwischen einem Antigen und dem spezifischen Immunstoff zugrunde liegt, wofür die Kenntnis der Gewinnung des Antiserums, sowie die Spezifität der Wirkung an erster Stelle maßgebend sein müssen. Bei normalen Seris kann daher die Entscheidung, ob ein Ambozeptor vorliegt, auf Grund des indirekten Nachweises der Komplementbindung mehr oder weniger großen Schwierigkeiten begegnen.

Im Sinne der von P. Ehrlich begründeten Rezeptorenlehre stellen die Ambozeptoren freie Rezeptoren 3. Ordnung dar, d. h. solche, die, an und für sich funktionsuntüchtig, mit zwei haptophoren Apparaten ausgerüstet sind, von denen der eine die Beziehungen zur Zelle (zum Zellrezeptor), der andere diejenigen zum Komplement beherrscht (cytophile und komplementophile Gruppe). Der experimentellen Analyse zugänglich sind an erster Stelle die Reaktionen zwischen Zellantigenen und den cytophilen Ambozeptorgruppen.

A. Rezeptoren und Ambozeptoren.

Das Substrat, welches der Funktion der Zelle, mit dem Ambozeptor zu reagieren, zugrunde liegt, wird als „Rezeptor“ (Ehrlich) bezeichnet. Der Rezeptor ist das Organ der Aufnahmefähigkeit, der Rezeptibilität, und damit der Empfindlichkeit, durch dessen Vermittlung das Zellprotoplasma den Ambozeptor aufnimmt und derart seiner Funktion, d. h. der durch letztere veranlaßten Komplementwirkung unterliegt. Die Beziehungen zwischen Rezeptoren und Ambozeptoren sind, wie diejenigen zwischen Antigenen und Antikörpern bei der Gesamtheit der Immunitätsreaktionen, durch strenge Spezifizität charakterisiert. Die Spezifizität deckt sich aber keineswegs mit dem sich auf zoologischer oder anatomisch-histologischer Grundlage ergebenden Spezifizitätsbegriff, da für sie nicht die äußere Erscheinungsform und auch nicht allein die Konsequenz des entwickelungsgeschichtlichen Prinzips maßgebend ist, sondern lediglich die biochemische Konstitution, deren Formel dem Rezeptor den bestimmenden Charakter verleiht. Es kann daher „von einer Spezifizität der durch Immunisierung mit Zellen erhaltenen Ambozeptoren nur in dem Sinne gesprochen werden, daß hierunter jedesmal die spezifischen Beziehungen zwischen den einzelnen Typen von Ambozeptoren und von Rezeptoren verstanden werden“ (Ehrlich & Morgenroth).

Die Beziehungen zwischen Rezeptoren und Ambozeptoren dokumentieren sich nun einerseits durch die Fähigkeit des Rezeptors, immunisatorisch die Bildung der homologen Ambozeptoren auszulösen, andererseits durch die spezifische Bindung, welche zwischen Rezeptor und Ambozeptor erfolgt. Die Spezifität der Erscheinungen drängt dazu, einen intimen Zusammenhang zwischen immunisierender und antikörperbindender Funktion anzunehmen, wie das markant in der Seitenkettentheorie durch die Identifizierung von immunisierender und antikörper(ambozeptor-)bindender Gruppe zum Ausdruck kommt.

1. Immunisatorische Erzeugung (Vorkommen) von Ambozeptoren.

Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich bereits, daß ein bestimmter Ambozeptor immer dann gebildet werden kann, wenn der korrespondierende Rezeptor in den fremdartigen Organismus eingeführt wird*). Da aber das Vorhandensein des gleichen Rezeptors nicht auf die Blutzellen einer bestimmten Tierart beschränkt ist, sich vielmehr auch auf die Zellen anderer Tierarten, resp. auf andere Zellen oder Gewebe der gleichen Tierart erstrecken kann, so ist es nicht überraschend, daß nicht selten die verschiedenartigsten Substrate Antigene für den nämlichen Ambozeptor darstellen können.

Gehen wir zunächst von den roten Blutkörperchen aus, die ja als Prototyp der Antigene für die Erzeugung hämolytischer Ambozeptoren betrachtet werden können, so haben bereits die Untersuchungen von Bordet & Nolf ergeben, daß der Sitz der ambozeptorbildenden Rezeptoren in den Stromata gelegen ist. Bei dem ständigen Zerfall der Erythrocyten darf man erwarten, daß die Rezeptoren relativ leicht frei werden und ins Plasma gelangen.

Als Ausdruck eines derartigen Rezeptorenstoffwechsels erscheint die Tatsache, daß es auch mit zellfreiem Blutserum gelingt, hämolytische Ambozeptoren zu erzeugen, wie das von v. Dungern, Tchistovitch, Morgenroth, Müller, Klein u. a. gezeigt worden ist**). Durch die Untersuchungen von Schattenfroh, Cler & Quadrone, Ruffer & Crendiropoulo u. a. wissen wir, daß auch Harninjektionen die Bildung von Ambozeptoren (und Agglutininen) zur Folge haben können. Man darf demnach annehmen, daß man auch durch geeignete Extraktionsverfahren Rezeptoren in Lösungen erhalten kann, die intakte Blutzellen nicht mehr enthalten. So erklären sich wohl einige widersprechende Angaben, nach denen nicht nur die Blutkörperchenstromata, sondern auch der Zellinhalt hämolytische Ambozeptoren erzeugen können (Nolf, Ford & Halsey, Klein, Stewart, Panisset & Kévorkian [Hämoplase]). Nolf selbst hat seine früheren Ergebnisse auf gelöste Stromabestandteile bezogen und bei späterer Wiederholung in Uebereinstimmung mit Bordet die Stromata in ihrer hämolysinerzeugenden Fähigkeit den intakten Blutkörperchen gleich gefunden. Es ist auch der Umstand zu berücksichtigen, daß vollkommen stromafreie Lösungen nicht leicht zu erhalten sind. Immunisierungsversuche mit gereinigten Hämoglobinlösungen, über die Demees berichtet, ergaben, daß wohl Hämoglobinpräzipitine, aber nicht hämolytische Ambozeptoren entstehen***).

Eine Reihe von Angaben liegen über die Resistenz der lysinogenen Rezeptoren gegenüber verschiedenen Einflüssen vor. Es ergibt sich bereits aus obigen Ausführungen, daß die Maßnahmen, welche zur Stromatagewinnung erforderlich sind, wie Auflösen mit destilliertem Wasser, durch Erwärmen etc. die antikörperbildende Funktion keineswegs vernichten, wenn auch ein Urteil dar-

---

*) Daß auch im gleichartigen Organismus bei der Einverleibung des Blutes anderer Individuen Ambozeptoren (Isolysine) entstehen können, ist bereits an früherer Stelle erwähnt worden.

**) Ueber Hämolysinerzeugung durch Transsudate vgl. Thibaut, durch Galle Karsner & Pearce, auch Ruffer & Crendiropoulo u. a.

***) Ueber komplementbindende, aber nicht hämolytische Antikörper des Globins vgl. Browning & Wilson.

über, ob sie die Rezeptoren quantitativ intakt belassen, wohl kaum angängig ist. Nach DOEPNER wird durch einstündiges Erhitzen auf 60° bereits eine Schädigung der immunisierenden Fähigkeit des getrockneten Blutes bewirkt, und 2 Stunden langes Erhitzen auf 120° bedingt eine sehr erhebliche Einbuße der antigenen Kraft. DUBOIS gibt an, daß nach Erhitzen auf 115° in feuchtem Zustande (Hühnerblut) Ambozeptorbildung nicht mehr eintritt, wohl aber noch Agglutininbildung (vgl. hingegen LANDSTEINER & PRASEK). Jedenfalls ist, wie insbesondere die Untersuchungen von BANG & FORSSMAN, sowie von LANDSTEINER & PRASEK zeigen, die immunisierende Substanz der Blutkörperchenstromata gegenüber Erhitzen auf 100° bis zu einem gewissen Grade resistent.

Behandeln des Blutes mit Osmiumsäure bewirkt, wenn die Einwirkung eine genügend hochgradige ist, Erlöschen der immunisierenden Fähigkeit (COCA, v. SZILY, BUSSON).

Nach v. DUNGERN & COCA können durch Injektion von durch geringere Osmiumwirkung fixierten Blutkörperchen Hämolysine erzeugt werden, die auf osmiertes Blut stärker wirken, als die durch Injektion normalen Blutes gewonnenen Immunsera*). Auch Formaldehydbehandlung läßt zum mindestens einen Teil der immunisierenden Rezeptorfunktion intakt (FORD & HALSEY, v. EISLER, LANDSTEINER & PRASEK).

Die Versuche, welche eine Ergründung der Natur der lysinogenen Rezeptoren bezweckten, haben bisher zu einem eindeutigen Ergebnis nicht geführt.

LEVENE hat über Hämolysinbildung durch die Injektion von tryptischen Verdauungsprodukten, sowie von Natriumkarbonatextrakten aus Hundeblutstromata berichtet. GUERRINI beschreibt lysinogene Wirkungen von Nukleoproteiden, die nach HAMMARSTEN aus Hundeblut dargestellt wurden (cf. auch BIERRY & PETTIT, die Cytotoxine nach Einverleibung von Nukleoproteiden aus Hundeleber und Hundenieren auftreten sahen).

Eine größere Reihe von Arbeiten beschäftigen sich mit dem Einfluß von Lipoidlösungsmitteln auf das Immunisierungsvermögen. Aeltere Angaben von BULLOCH besagten, daß bei sechsstündiger Extraktion von Stromata mit Aether im Soxhlet die Fähigkeit, Hämolysine zu erzeugen, schwindet (cf. auch BANG & FORSSMAN) und auch im Aetherextrakt nicht nachzuweisen ist. Auch LANDSTEINER & PRASEK sahen nach Extraktion der Stromata mit Alkohol und Aether nur eine relativ geringgradige Steigerung des Ambozeptortiters eintreten, während die Agglutininbildung eine stärkere war. Angaben von FROUIN, nach denen Acetonextrakte aus Blut ausschließlich Hämolysine, die mit Aceton extrahierten Blutkörperchenreste nur Agglutinine bilden, haben bisher eine Bestätigung nicht erfahren (vgl. hierzu LANDSTEINER & PRASEK). Dagegen ist über die zuerst BANG & FORSSMAN gelungene Immunisierung durch Aetherextrakte aus Erythrocyten auch von DAUTWITZ & LANDSTEINER, sowie LANDSTEINER & PRASEK übereinstimmend berichtet worden. BANG & FORSSMAN glauben hiermit zu einer Charakterisierung des Lysinogens als Lipoid gelangt zu sein.

Nach den Angaben von BANG & FORSSMAN ist das Lysinogen im acetonunlöslichen Teil des Aetherextraktes enthalten und nach Entfernung der acetonlöslichen Bestandteile in Aether nicht mehr oder nur noch in Spuren löslich. Die Löslichkeit in Aether wird also wesentlich durch die Gegenwart acetonlöslicher Stoffe vermittelt. Aus dem Acetonrückstand konnte das lysinogene Prinzip durch kochendes Benzol extrahiert werden, es erwies sich aber aus dem Rückstand der Benzollösung in Alkohol unlöslich. Weitere Angaben über die im Benzolextrakt enthaltene Substanz rühren von TAKAKI her, der im übrigen die immunisierende Wirkung der Aetherextrakte gleichfalls bestätigte. Nach TAKAKI

*) In diesem Zusammenhange sei auch auf die Mitteilung von OLIVI verwiesen, nach welcher durch Injektion abgekühlten Blutes (2 Stunden bei 1°) ein spezifisch gegen abgekühltes Blut gerichtetes „Hypothermolysin" entstehen soll (nur ein positiver Versuch!).

ist das wirksame Agens auch wasserlöslich; es zeigt keine Eiweißreaktion, reagiert dagegen bei der Zuckerprobe nach MOLISCH positiv.

Was ergibt sich nun aus diesen Befunden für die Annahme, daß die ambozeptorbildende Substanz der Erythrocyten Lipoidnatur besitzt? Da muß zunächst festgestellt werden, daß weder die Versuche von BANG & FORSSMAN, noch diejenigen von TAKAKI zu einer Identifizierung mit einem der bekannten Lipoidstoffe führten, wie dies auch von BANG zugegeben wird. Berücksichtigt man ferner den Umstand, daß nach den übereinstimmenden Protokollen der Autoren (BANG & FORSSMAN, DAUTWITZ & LANDSTEINER, TAKAKI, LANDSTEINER & PRASEK) die Hämolysinbildung durch die Lipoidextrakte als eine relativ geringfügige bezeichnet werden muß, so drängen sich bei dem Mangel an chemischer Charakterisierbarkeit schwerwiegende Bedenken auf, ob man wirklich auf Grund der Löslichkeitserscheinungen berechtigt ist, das Antigen als Lipoid anzusprechen.

So habe ich bereits in einer früheren Besprechung die Möglichkeit hervorgehoben, daß eine Löslichkeit dadurch vorgetäuscht werden könnte, daß geringe Zellbestandteile in den Lipoidlösungsmitteln fein suspendiert, schwer sedimentierbar und für das Auge nicht mehr erkenntlich vorhanden sein könnten (vgl. auch EHRLICH & SACHS). Auch DAUTWITZ & LANDSTEINER äußern gleichsinnige Bedenken und machen darauf aufmerksam, daß unter Umständen, selbst wenn Wasserbeimengungen auszuschließen sind, feine Emulsionen von einer echten Lösung schwer zu unterscheiden sein können, worauf übrigens auch Versuchsdetails von BANG & FORSSMAN hinweisen. Wenn demgegenüber BANG auf die absolute Wasserklarheit der Benzollösung und auf die Unwirksamkeit des vorangehenden Alkoholextraktes verweist, so muß man wohl mit LANDSTEINER zugeben, daß dies kein sicherer Gegeneinwand ist, da eben die Substanzmenge zu gering für eine wahrnehmbare Trübung sein und sich außerdem Benzol anders als Alkohol in bezug auf die Suspendierbarkeit verhalten könnte. Dazu kommt aber noch, daß die verschiedenartigsten Stoffe durch Beimengungen von Lipoiden, resp. durch ihre Lipoidverbindungen in ihren Löslichkeitsverhältnissen erheblich alteriert werden können, und so liegt die von PICK (cf. auch EHRLICH & SACHS, LANDSTEINER) geäußerte Annahme nahe, daß die Löslichkeit des Lysinogens im Benzol durch die Anwesenheit anderer Stoffe bedingt sein könnte, wie dies ja für die Löslichkeit in Alkohol und Aether auf Grund der Versuchsergebnisse BANGS & FORSSMANS tätsächlich angenommen werden darf. Jedoch glaubt BANG diesen Einwand durch den Hinweis widerlegt zu haben, daß auch nach Entfernung der alkohol- und ätherlöslichen Stoffe die Benzollöslichkeit fortbesteht. Aber auch demgegenüber wird man mit LANDSTEINER sagen müssen, daß für die Vermittelung der Löslichkeit in Benzol andere, in Alkohol und Aether unlösliche Stoffe in Betracht kommen können.

Bei allem Interesse, welches die von BANG & FORSSMAN inaugurierten Untersuchungen beanspruchen dürfen, ist daher vorläufig ein Beweis für die Lipoidnatur der Blutkörperchenantigene nicht erbracht (EHRLICH & SACHS, LANDSTEINER). Manche Angaben lassen sogar die Lipoidnatur des hämolysinbildenden Rezeptors nicht gerade wahrscheinlich erscheinen.

So verweist LANDSTEINER auf die Versuche SCHATTENFROHS, nach denen der lysinogene Harnbestandteil durch Alkohol-Aether ausfällbar ist. Nach TAKAKI scheint längere Behandlung mit organischen Lösungsmitteln das Immunisierungsvermögen zu beeinträchtigen, und die bereits erwähnten Untersuchungen BULLOCHS haben ergeben, daß nach langdauernder Aetherextraktion weder der Extrakt, noch der Stromarückstand hämolysinbildend wirkt. Auch v. DUNGERN & COCA ist — in allerdings nur wenigen Versuchen — eine Hämolysinbildung durch Injektion von Aetherextrakten nicht gelungen, und selbst bei denjenigen Autoren, welche über positive Ergebnisse berichten, sind die Immunisierungseffekte, wie gesagt, relativ unbedeutende, so daß man entweder von einer leichten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln nicht sprechen kann oder eine erhebliche Zerstörung des Lysinogens annehmen muß, jedenfalls aber zu einem Schluß auf die Lipoidnatur nicht berechtigt ist.

Damit soll eine Beteiligung der Lipoide bei den antigenen Funktionen aber nicht in Abrede gestellt werden. Es ist sehr wohl möglich, daß Lipoide etwa in Form von Verbindungen mit Eiweißstoffen eine Rolle bei den Eigenschaften des Rezeptors spielen, wie dies von LANDSTEINER angenommen wird. Möglich ist auch, daß Lipoide immunisierend wirken; für die Hämolysinbildung ist aber ein einwandfreier Beweis hierfür nicht erbracht.

Was die Bedeutung dieser Frage für die Antikörperbildung im allgemeinen anlangt, so erübrigt sich ein Eingehen an dieser Stelle um so mehr, als erst kürzlich der Gegenstand von LANDSTEINER in kritischer Uebersicht behandelt wurde. Verwiesen sei besonders auf die Immunisierungsversuche mit Lipoiden aus säurefesten Bacillen (MUCH, KLEINSCHMIDT, DEILMANN, MEYER u. a.) und mit Bandwurmlipoiden (K. MEYER u. a.), welche insofern mit dem hier behandelten Kapitel in Zusammenhang stehen, als es sich um die Prüfung auf komplementbindende Antikörper handelt*). Trotz mancher Hinweise, die sich für eine Beteiligung der Lipoide am Immunisierungsprozeß ergeben, glaubt LANDSTEINER auf Grund kritischer Erwägungen nicht den Schluß ziehen zu dürfen, „daß völlig einwandfreie Beweise für eine Immunisierung durch Fette oder Lipoide bisher erbracht wurden“.

Für die Beurteilung des Immunisierungseffektes bei Injektion von roten Blutkörperchen muß berücksichtigt werden, daß unter Umständen sehr geringfügige Blutmengen eine erhebliche Ambozeptorbildung zur Folge haben können. Besonders ist dies bei intravenöser Einverleibung der Fall und augenscheinlich in höherem Maße dann, wenn das Serum des Ambozeptorspenders bereits normalerweise Ambozeptoren für die zu injizierende Blutart enthält, also z. B. bei der Immunisierung von Kaninchen mit Hammel- oder Ziegenblut, weniger aber mit Rinderblut.

So erhielt SACHS noch bei der Injektion von 0,125 ccm Rinderblut Ambozeptorbildung beim Kaninchen. FRIEDBERGER & DORNER sahen bei Verwendung von Ziegenblut sogar noch nach Injektion von 1—0,5 mg einer 5-proz. Blutaufschwemmung Hämolysinbildung eintreten**) (vgl. hierzu auch LÜDKE). Allerdings weist FORSSMAN auf Grund der Versuchsprotokolle DORNERS darauf hin, daß die mit so geringen Blutmengen erhaltenen Ambozeptortiter innerhalb der Grenzen normaler Variation liegen dürften, und erkennt erst den nach Einverleibung von 0,02 ccm der 5-proz. Blutaufschwemmung erhaltenen Wert als den Ausdruck einer immunisatorischen Steigerung an. Immerhin dürfte auch die aus derartiger Betrachtung sich ergebende, zur Ambozeptorbildung hinreichende Menge von 0,001 ccm Vollblut als recht geringfügig bezeichnet werden können.

Was den Verlauf der Ambozeptorentstehung anlangt, so folgt der Injektion, wie bei allen Antikörperreaktionen, ein Inkubationsstadium, das dem Auftreten der Hämolysine vorangeht. Die Zeitdauer des letzteren ist abhängig von der Applikationsart und beträgt, wie bereits BULLOCH gezeigt hat, bei subkutaner Injektion 7 Tage, bei peritonealer oder intravenöser aber nur 3 Tage. Nach den Untersuchungen von SACHS schwankt die Inkubationszeit bei intravenöser Injektion zwischen 2 und 4 Tagen; sie ist von der Menge des injizierten Blutes weitgehend unabhängig***). Eine „negative Phase“

*) Vgl. auch die Angaben von MICHAILOW über Bildung von komplementbindenden Antikörpern durch Injektion alkoholischer Extrakte aus Niere und Leber.

**) Die Absicht der Autoren, bei dieser Feinheit der Reaktion den Nachweis von Menschenblut in der forensischen Praxis zu führen, konnte jedoch nicht ausgeführt werden, da eine Ambozeptorbildung durch hinreichend geringe Mengen von Menschenblut nicht gelang.

***) Weitere Untersuchungen über den Verlauf der Ambozeptorkurve siehe bei WOLF; danach zeigen Tiere eines und desselben Wurfes große Gesetzmäßigkeiten.

tritt nach Bessau & Paetsch bei normalen Tieren und bei wiederholter Injektion kleiner Dosen nicht wesentlich in Erscheinung*).

Freilich steht der Annahme nichts entgegen, daß die Bildung von Ambozeptoren schon früher einsetzt, als ihr Nachweis im Blutserum möglich ist, da zunächst offenbar die entstehenden Ambozeptoren von den noch kreisenden korrespondierenden Blutkörperchen**) gebunden werden, bis die letzteren unter einer kritisch eintretenden und dem Auftreten freier Ambozeptoren vorangehenden Hämoglobinurie***) eliminiert werden (Sachs). Nach Lüdke, der die Angaben der genannten Autoren im wesentlichen bestätigt, beträgt die Inkubationszeit bei peritonealer Blutinjektion 4—6 Tage.

Der Ambozeptorgehalt erreicht dann ziemlich rasch, in der Regel am 9.—10. Tage (nach intravenöser Injektion auch schon am 6.—8. Tage), sein Maximum (aber auch Ausnahmen, so z. B. in den Versuchen von Ehrlich & Morgenroth kritische Entstehung von Isolysinen am 15. Tage), um dann allmählich wieder zu sinken†).

Zur Gewinnung hämolytischer Immunsera empfiehlt es sich daher, die Entblutung am 9. oder 10. Tage (bei intravenöser Injektion auch schon am 8. Tage) nach der letzten intravenösen oder peritonealen Injektion (in der Regel zwei bis höchstens drei Injektionen) vorzunehmen [eventuell nach vorheriger Probeblutentnahme ††)]. Die minimale Menge des inaktivierten Immunserums, welche bei hinreichendem Komplementvorrat †††) (z. B. 0,1 ccm Meerschweinchenserum bei Verwendung von 1 ccm 5-proz. Aufschwemmung von Rinder-, Hammel- oder Ziegenblut) noch komplette Hämolyse hervorruft, wird als „Ambozeptoreinheit“ bezeichnet (Morgenroth & Sachs). Wie Wendelstadt gezeigt hat, bilden sich auch bei der gleichzeitigen Einverleibung mehrerer Blutarten Ambozeptoren gegen jede einzelne derselben, ohne daß dabei eine „Konkurrenz“ der Antikörper besteht (Brezina)*).

Als Produkt des Immunisierungsprozesses sind lediglich die Ambozeptoren zu betrachten. Die Komplemente bleiben, wie von Dungern und Bulloch gezeigt haben, abgesehen von geringfügigen Schwankungen unbeeinflußt (cf. auch Bessau & Paetsch). Bei den Schwankungen des Komplementgehaltes kann man nach Sachs gesetzmäßig ein Stadium des Sinkens und ein solches der Steigerung des Komplementgehaltes nachweisen, die sich aus dem zur Elimination des Blutes erforderlichen Komplementverbrauch und einer folgenden Regeneration ergeben. Jedoch sind beim Erreichen eines höheren

*) Ueber Steigerung der Resistenz der Blutkörperchen gegenüber Einflüssen der Hypotonie bei immunisierten Tieren vgl. Gay.

**) Ueber gleichsinnige Ergebnisse bezüglich des Verweilens individuumfremder Blutkörperchen bei der Isolysinerzeugung berichten Todd & White. Ueber die Methodik, sowie über Anwendung des Verfahrens zu einer Bestimmung des Blutvolumens vgl. daselbst.

***) Vergleichende Untersuchungen über die hämolytische Wirkung der Immunsera in vivo und in vitro siehe bei Muir & M'Nee (in vivo intensivere Wirkung).

†) Nach Injektion sehr geringer Blutmengen scheinen die Ambozeptoren rascher zu schwinden (Sachs, Friedberger und Dorner).

††) Die zu injizierenden Blutmengen brauchen insbesondere bei Verwendung von Hammelblut und intravenöser Applikation 1—2—3 bis höchstens 5 ccm nicht zu überschreiten. Bei der sogenannten Schnellimmunisierungsmethode nach Fornet & Müller sahen Bonhoff & Tsuzuki keinen Vorteil. Hingegen empfehlen Gay & Fitzgerald 3malige intravenöse Injektion von Kaninchen mit 1—2 ccm Hammelblut an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Autoren erhielten dabei bereits am 4. oder 5. Tage nach der letzten Injektion hochwertige hämolytische Immunsera, betonen aber, daß bei Verwendung anderer Blutarten zur Immunisierung dieses Schnellverfahren nicht angängig ist.

†††) Als hinreichend ist hierfür im allgemeinen die maximale Menge normalen Serums zu betrachten, welche an und für sich die betreffenden Blutkörperchen nicht löst.

*) Ueber lokale Bildung von hämolytischen Ambozeptoren vgl. Hektoen (negative Ergebnisse).

Ambozeptorgehaltes die Verhältnisse, wie sich dies auch aus den Untersuchungen Rémys ergibt, bereits wieder zur Norm zurückgekehrt.

Was den Ort der Ambozeptorentstehung anlangt, so liegen nur wenige Versuche in dieser Richtung vor. Nach Jakuschewitsch ist Milzexstirpation ohne Einfluß auf die Hämolysinbildung (cf. auch Biagi). Ebenso sah Brezina, der leukotoxisches Serum zum Zwecke einer Schädigung der hämatopoëtischen Organe injizierte, eine Aenderung der Hämolysinproduktion nicht eintreten, wohl aber eine Herabsetzung der Agglutininbildung. Sick konnte in den Preßsäften einer Reihe von Organen, der hämatopoëtischen und auch anderer, bei der Blutimmunisierung Hämagglutinine in höherer Konzentration nachweisen, als es dem Blutgehalt der Organe entsprach. Wenn auch gerade für die hämolytischen Ambozeptoren nur geringes experimentelles Material vorliegt, so wird man wie bei anderen Antikörpertypen annehmen dürfen, daß der Sitz ihrer Entstehung in den Zellen gelegen und nicht allein auf diejenigen der hämatopoëtischen Organe beschränkt ist*). Uebereinstimmend mit der Seitenkettentheorie ist als Vorbedingung der Antikörperbildung die Verankerung der Antigene in den Zellen erforderlich, welcher dann die Sekretion der spezifischen Reaktionsprodukte in die Säfte folgt.

Das wesentlichste Aufnahmeorgan für die derart sezernierten Ambozeptoren stellt dann das Blut, resp. das Plasma oder Serum dar. Von Friedberger wurde über den Uebergang der hämolytischen Ambozeptoren und Hämagglutinine in den Urin, von Kraus über den Uebergang der Hämagglutinine, von Bulloch & Bertarelli über diejenigen hämolytischer Ambozeptoren in die Milch berichtet. Nach Famulener ist der Ambozeptorgehalt bei immunisierten Müttern, insbesondere in der Kolostralmilch, ein sehr starker, und der Autor erblickt daher im Colostrum die Hauptquelle der Ambozeptorübertragung, während er der Placenta nur eine geringfügige Bedeutung zuspricht.

Die Möglichkeit, immunisatorisch Ambozeptoren zu erzeugen und das Vorkommen normaler Ambozeptoren ist, wie schon früher erörtert, allgemein verbreitet. Das fötale Serum, resp. dasjenige juveniler Individuen ist allgemein (cf. hierzu an früherer Stelle) durch eine mehr oder weniger erhebliche Ambozeptorarmut, resp. das Fehlen von Ambozeptoren charakterisiert (Halban & Landsteiner, Sachs, Polano, Marshall, Moro, Gewin u. a.).

Ambozeptoren finden sich naturgemäß an allen Stellen, die bereits früher als Träger komplexer Hämolysine genannt wurden, also auch in Transsudaten und Exsudaten, in serösen Flüssigkeiten. In der Milch scheinen normalerweise hämolytische Ambozeptoren nicht vorzukommen (cf. hierzu Pfaundler & Moro, J. Bauer u. a.). Hingegen sind in der Kolostralmilch und bei Milchdrüsenentzündungen normale hämolytische Ambozeptoren und Hämagglutinine von Bauer, Kopf, Langer nachgewiesen worden (cf. hierzu auch Famulener). Es handelt sich hier augenscheinlich um ähnliche Verhältnisse, wie sie für das Kammerwasser und die Cerebrospinalflüssigkeit gelten dürften, indem hier ein wesentlicher Ambozeptorengehalt nur bei entzündlichen Prozessen**) besteht (Römer, Wessely, Salus, Miyashita, Weil & Kafka etc.), resp. nach Punktion der vorderen Augenkammer, während in das normale Kammerwasser (auch Glaskörper) die Hämolysine kaum übergehen (Römer, Wessely, Sweet, cf. auch Possek, Benedetti, Grignolo)***).

*) Nach L. Muller ist für die Bildung der normalen Ambozeptoren die Leber maßgebend; vergl. auch ähnliche Angaben von Friedberger und Seelig für das Froschhämolysin.

**) Nach Weil & Kafka in der Lumbalflüssigkeit bei Paralyse und Meningitis.

***) Ueber Hämolysine in der Hornhaut (nach Reizung des Auges) vgl. Miyashita, Zade.

Faßt man die Antikörperbildung, wie es den Anschauungen der Seitenkettentheorie entspricht, als den Ausdruck einer vitalen Zelltätigkeit auf, welcher der Charakter eines Sekretionsprozesses zukommt, so kann es nicht überraschen, daß auch die Entstehung der Ambozeptoren und der Ambozeptorgehalt der Körperflüssigkeiten durch eine Reihe von nicht-spezifischen Faktoren beeinflußt werden können.

So haben Friedberger & Dorner in dieser Richtung bei der Immunisierung mit kleinen Blutmengen Untersuchungen angestellt. Nach den Angaben dieser Autoren bewirken mäßige Aderlässe eine beträchtliche Steigerung der Hämolysinproduktion, während sehr große Aderlässe im entgegengesetzten Sinne wirken. Bei immunisierten Tieren lassen nach Lüdke einmalige starke Aderlässe den Hämolysingehalt unbeeinflußt; fortgesetzte Aderlässe, sowie Nahrungsentziehung bedingen eine Abnahme*). Alkoholzufuhr hat nach Abbott & Bergey einen schädigenden Einfluß auf den Gehalt an hämolytischen Ambozeptoren (cf. auch Laitnen), wie das den Angaben Friedbergers und C. Fränkels über bakteriolytische Ambozeptoren entspricht. Kleine einmalige Alkoholdosen begünstigen hingegen nach Trommsdorff ebenso wie geringe Aderlässe, kurzdauernde Muskelanstrengung die Ambozeptorbildung. Intensive Ermüdung, starke Abkühlung, längere Hungerperioden, wiederholte Alkoholgaben ergaben auch nach Trommsdorff eine Beeinträchtigung der Ambozeptorproduktion. Ebenso fand Lissauer beim Abkühlen eine Abnahme hämolytischer Immunambozeptoren**), Fukuhara bei mäßiger Abkühlung einen Anstieg. Temperatursteigerungen begünstigen nach Rolly & Meltzer, Lüdke (cf. auch Aronsohn & Citron, Lissauer, Fukuhara) die Hämolysinproduktion. Biersche Stauung ist nach Klieneberger ohne wesentlichen Einfluß (cf. auch Shimodaira). Die normalen hämolytischen Ambozeptoren erfahren nach Friedberger & Bettac bei dem durch Fieberstich erzeugten künstlichen Fieber eine beträchtliche Steigerung, während Aronsohn & Citron hierbei keine Beeinflussung sahen. Einverleibung von Jodpräparaten (Jodipin) vermag nach Gay & Rusk die Produktion hämolytischer Immunstoffe nicht zu steigern, während nach L. Muller Jodpräparate und besonders Schilddrüsensubstanz den Gehalt des Serums an normalen Ambozeptoren zu vermehren befähigt sind***). Ueber eine Steigerung des Gehaltes an hämolytischen Ambozeptoren nach Salvarsandarreichung haben Friedberger & Masuda berichtet†). Im übrigen liegen gerade für die hämolytischen Antikörper wenige Berichte über medikamentöse Beeinflussung vor††). Man wird aber nach den Erfahrungen bei anderen Immunisierungsprozessen für die Antikörperbildung im allgemeinen eine mehr oder weniger erhebliche Interferenz gleichzeitig verabfolgter Arzneimittel (Pilokarpin, Hetol, Arsenpräparate etc.) annehmen dürfen†††).

2. Die Bindung des Ambozeptors.

Wie die Rezeptorkonzeption für die Antikörperbildung im allgemeinen annimmt, daß dieselbe Substanz, welche den Antikörper erzeugt, auch imstande ist, ihn zu binden, so haben im besonderen die Untersuchungen Ehrlichs & Morgenroths für den Ambozeptortypus gezeigt, daß hier die gleichartigen, auf Grund der Seitenkettentheorie vorauszusetzenden Verhältnisse vorliegen. Der Ambozeptor

*) Ueber rasche Regeneration der hämolytischen Funktion nach Aderlässen vgl. Sacerdotti.

**) cf. auch die Untersuchungen Nagelschmidts über Abnahme der normalen Hämolysine beim Abkühlen, die jedoch nicht entscheiden lassen, ob es sich um Ambozeptor- oder Komplementmangel handelt.

***) Operative Entfernung der Schilddrüse hat ein Sinken des Gehaltes an normalen Ambozeptoren zur Folge.

†) Nach Dohi bedingen Quecksilber, Jod und Arsen zunächst eine Abnahme der hämolytischen Kraft, der dann ein Ansteigen, bisweilen über die ursprüngliche Höhe hinaus, folgt.

††) Ueber Hemmung der Antikörperbildung durch Nikotin vgl. Levà.

†††) Ueber Veränderungen des normalen Ambozeptorgehaltes während des extrauterinen Lebens und bei pathologischen Prozessen vgl. Moro, Aschenheim, Gewin, Bauer und Neumark (bei künstlicher Ernährung treten Ambozeptoren früher auf als bei Brustkindern) u. a.

wird aus dem inaktivierten Serum von der empfindlichen Zelle aufgenommen, und die derart ambozeptorbeladene (sensibilisierte) Zelle unterliegt nunmehr der deletären Wirkung des Komplementes.

Ebenso wie man diejenige Ambozeptordosis, welche bei genügendem Komplementgehalt imstande ist, gerade noch komplette Hämolyse herbeizuführen, als „Ambozeptoreinheit" bezeichnet, spricht man von der „Rezeptoreinheit" und versteht darunter diejenige Rezeptormenge, welche zur Verankerung der Ambozeptoreinheit erforderlich ist (Morgenroth & Sachs).

Durch die Untersuchungen von Ehrlich & Morgenroth ist bekannt, daß das Bindungsvermögen der roten Blutkörperchen außerordentlich variiert. Bei gewissen Kombinationen braucht zwar gerade nur die Ambozeptoreinheit von den roten Blutkörperchen aufgenommen zu werden, in anderen Fällen kann aber die Bindungskapazität eine derartige sein, daß 100 Ambozeptoreinheiten und mehr zur Bindung gelangen. Der Rezeptorenapparat der Blutkörperchen kann, wie dies von Ehrlich stets betont worden ist, weitgehende Variabilität aufweisen. Derart erklärt sich auch ein Versuch Bordets, der zum Beweis für das Obwalten physikalischer Phänomene bei der Ambozeptorbindung dienen sollte. Setzt man nämlich zu einer gegebenen Menge hämolytischen Serums die von ihr bei gleichzeitigem Digerieren hämolysierbare Blutmenge in mehreren durch Zeitintervalle getrennten Fraktionen zu, so bleibt ein Teil des Blutes ungelöst. Berücksichtigt man hierbei aber die Tatsache, daß die Erythrocyten bei weitem mehr Rezeptoren besitzen, als zu ihrer Auflösung besetzt sein müssen, so ergibt sich naturgemäß, daß der Versuch einen Schluß auf die Art der Bindung gar nicht zuläßt. Denn während des Zeitraumes, welcher zwischen den einzelnen Blutzusätzen liegt, ist eben Ambozeptor im Ueberschuß an die ersten Portionen gebunden worden*), so daß für die letzten die zur Hämolyse erforderliche Quantität nicht mehr zur Verfügung steht. Dazu kommt noch, daß, wie Versuche von Ehrlich & Morgenroth und Arrhenius gezeigt haben, die Blutkörperchen in gewissen Grenzen um so mehr Ambozeptor aufnehmen, je größere Mengen ihnen dargeboten werden.

Es ergibt sich daher auch für die Praxis hämolytischer Versuche, daß die Mischung von Blut und Ambozeptor rasch erfolgen muß, um eine gleichmäßige Sensibilisierung herbeizuführen. Diese Forderung ist übrigens um so notwendiger, als die Vereinigung von Rezeptor und Ambozeptor recht rasch erfolgt (cf. hierzu auch Bailey). Wenigstens beginnt die Reaktion der Bindung an die Blutkörperchen (vgl. hierzu auch Cernovodeanu & Henri) nach den Versuchen v. Poggenpohls (cf. auch Mentz von Krogh) unmittelbar nach Zusatz des Ambozeptors, um dann mit der Zeit fortzuschreiten. Dabei ist nach v. Poggenpohl & Schapiro die „Avidität" der Ambozeptoren, d. h. die Geschwindigkeit, mit welcher die Bindung des Ambozeptors und besonders eines Ambozeptorüberschusses erfolgt, bei gleichartigen Immunseris individuell-verschiedener Provenienz different.

Wie bereits Ehrlich & Morgenroth gezeigt haben, ist die Reaktionsstärke zwischen Rezeptor und Ambozeptor im allgemeinen groß genug, um auch in

*) Es ist daher auch verständlich, wenn Cernovodeanu & Henri die Angabe machen, daß bei fraktioniertem Blutzusatz und zeitlicher Beobachtung die Hämolyse eher beginnt, als bei sofortiger Zugabe der gesamten Blutmenge im Gegensatz zu dem Endergebnis. Da nämlich, wie später besprochen wird, die Komplementwirkung in gewissem Grade mit der Stärke der Sensibilisierung zunimmt, so tritt die Hämolyse der ersten stark sensibilisierten Blutportion früher ein.

der Kälter zu einer Bindung und Sensibilisierung zu führen*). Bei zeitlicher Messung ergeben sich mehr oder weniger starke Differenzen der Geschwindigkeit des Prozesses bei Temperaturen von 0—20—37⁰, worüber von POGGENPOHL (cf. auch SCHAPIRO) eingehend berichtet: „in gleichen Zeiten wird um so mehr Ambozeptor gebunden, je höher die Temperatur ist". Die Unterschiede können recht erhebliche werden bei normalen Ambozeptoren. Hier variieren die Bindungsverhältnisse offenbar weitgehend. Oftmals ist die Avidität zur Zelle dabei eine so geringe, daß die Bindung nur bei höherer Temperatur, nicht bei 0⁰, oder überhaupt nicht wesentlich erfolgt, wenn nicht gleichzeitig Komplement vorhanden ist (cf. EHRLICH & SACHS, SACHS, SACHS & BAUER). Bei anderen Kombinationen kann aber auch der Normalambozeptor ziemlich rasch gebunden werden, wenn auch der verankerbare Ambozeptorüberschuß ein relativ geringer ist (v. POGGENPOHL). Andererseits beschreibt v. POGGENPOHL auch für die Ambozeptoren eines allerdings nur recht schwach wirksamen Immunserums ein Verhalten, das sich demjenigen gewisser Normalambozeptoren nähert, indem auch hier von der lösenden Dosis selbst bei 37⁰ nur ein Bruchteil gebunden wurde, obgleich bei gleichzeitigem Zusatz von Komplement vollkommene Hämolyse, also auch vollständige Bindung eintrat**).

Kann man jedenfalls im allgemeinen annehmen, daß die Avidität der normalen Ambozeptoren eine geringe ist und die immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren, wie ich das auch früher hervorgehoben habe, bereits nach ihrer Genese gewissermaßen eine Auslese avider cytophiler Gruppen darstellen, so haben die Untersuchungen von P. TH. MÜLLER gezeigt, daß im Laufe der Immunisierung verschieden avide Ambozeptoren entstehen, und daß im Immunserum offenbar Ambozeptortypen differenter Avidität nebeneinander vorhanden sind.

Bestimmt man nämlich, wie das in den Versuchen MÜLLERS geschah, den „Absorptionsquotienten", d. h. den Bruch, welcher zum Zähler die Anzahl der gebundenen, zum Nenner die Anzahl der beim Bindungsversuch den Blutkörperchen dargebotenen Ambozeptoreinheiten hat, so zeigt sich, daß dieser Quotient bei wiederholter Absorption eines hämolytischen Immunserums durch Blut sukzessive kleiner wird. Da andererseits der Absorptionsquotient bei einfacher Verdünnung des Immunserums gleich bleibt oder sogar ansteigt, so muß man mit MÜLLER schließen, daß bei der Verminderung der Ambozeptorkonzentration durch Absorption nicht nur eine quantitative Abnahme, sondern eine qualitative Verschiebung der Zusammensetzung erfolgt. Bei der Absorption des nativen Immunserums ist die Bindungsenergie eben zunächst dank der Interferenz der avideren Partialambozeptoren eine große. Mit der Entfernung der letzteren nimmt aber, da die restierenden Ambozeptoren geringere Avidität besitzen, die Bindungsenergie und damit der Absorptionsquotient allmählich ab.

Im allgemeinen findet nach MÜLLER (cf. auch v. POGGENPOHL) im Laufe der Immunisierung eine kontinuierliche Steigerung der Avidität statt; es kann jedoch die Avidität auch eine Abnahme erfahren. Aus diesen Feststellungen über die verschiedene Avidität der während des Immunisierungsprozesses entstehenden Ambozeptoren ergibt sich, daß man auf Grund der ja auch von uns betonten Aviditätsdifferenzen zwischen normalen und Immunantikörpern zu einer prin-

---

*) Darauf beruht die schon früher erörterte Kältetrennungsmethode zur Isolierung des Ambozeptors und des Komplementes im aktiven Serum. — Praktisch erfolgt die Sensibilisierung des Blutes zweckmäßig durch 1-stündiges Digerieren gleicher Teile Blutaufschwemmung und Ambozeptorverdünnung bei 37—40⁰.

**) Es sei bereits hier darauf hingewiesen, daß in solchen Fällen, in denen eine Bindung des Ambozeptors nicht nachweisbar ist, nach BORDET & GAY mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß das ambozeptorhaltige Serum gleichzeitig eine Komponente enthält, welche zur Entfaltung der Komplementwirkung erforderlich ist, aber erst nach der Verankerung des eigentlichen Komplementes zur Wirkung gelangt, mithin beim Bindungsversuch eliminiert werden kann. An späterer Stelle wird hierauf zurückzukommen sein.

zipiellen Scheidung, wie dies Landsteiner & Reich wollen, nicht berechtigt ist. Die Tatsachen entsprechen vielmehr durchaus der Auffassung Ehrlichs, nach welcher die normalen Ambozeptoren den entsprechenden Immunstoffen in Konstitution und Wirkungsweise wesensgleich sind.

Wenn auch in vielen Fällen eine Abhängigkeit des Bindungsvermögens der roten Blutkörperchen von der vorhandenen Ambozeptormenge besteht, so erscheint die von Arrhenius inaugurierte Betrachtungsweise, nach welcher es sich um einen Vorgang der Verteilung zwischen zwei Lösungsmitteln handelt, doch nicht angängig. Es sei in dieser Hinsicht auf die Arbeiten Manwarings verwiesen, welche auf eine Reihe von erheblichen, die zahlenmäßige Betrachtung nach physikalisch-chemischen Gesetzen vereitelnden Schwierigkeiten hinweisen. Es ergibt sich auch aus den Untersuchungen Manwarings, ebenso wie aus den Aviditätsstudien Müllers, daß bei der Absorption des Immunserums durch Blut nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Aenderungen der Serumbeschaffenheit eintreten*). Berücksichtigt man den Umstand, daß das Immunserum eine Reihe von Substanzen enthält, die bei der komplexen Natur des hämolytischen Prozesses Beeinflussungen im positiven oder negativen Sinne verursachen können, so wird man die zahlenmäßige Darstellung gewiß von vornherein mit Skepsis betrachten.

Wenn man auch für die Ambozeptorbindung eine Interferenz der Massenwirkung annehmen kann, so fehlt doch als wichtiges Kriterium für den Charakter eines reversiblen Teilungsvorganges die Umkehrbarkeit der Reaktion. Die experimentellen Erfahrungen haben vielmehr auch für die Ambozeptorbindung in Bestätigung der Lehre Ehrlichs von der sekundären Verfestigung der Antikörperbindung eine weitgehende Irreversibilität ergeben.

So ist es weder Morgenroth gelungen, durch Digerieren ambozeptorbeladener Blutzellen mit physiologischer Kochsalzlösung den gebundenen Ambozeptor wiederzugewinnen, noch konnten Landsteiner & Reich eine Abspaltung der gebundenen Ambozeptoren bei 45° nachweisen. Dagegen sollen gebundene hämolytische Normalambozeptoren nach Tsuda an physiologische Kochsalzlösung abgegeben werden.

Daß immerhin auch für die Immunambozeptoren eine geringfügige Dissoziation angenommen werden muß, ergibt sich aus der Tatsache des sogenannten „Ueberspringens" der Ambozeptoren. Fügt man nämlich zu Blutkörperchen, die einen Ueberschuß von Ambozeptoren gebunden haben, intakte Erythrocyten hinzu, so gehen, wie Morgenroth und Muir gezeigt haben, die überschüssigen Ambozeptoren auf letztere über, so daß bei Komplementzusatz nach einem gewissen Zeitintervall Hämolyse der gesamten Blutmenge eintritt. Auf Grund dieses Versuchsergebnisses wurde daher von Morgenroth die Auffassung vertreten, daß „es sich bei der Bindung der Ambozeptoren um einen reversiblen Prozeß handelt, in dem aber der Gleichgewichtszustand so beschaffen ist, daß sich der in Lösung befindliche Anteil für gewöhnlich der Beobachtung und Messung entzieht". Der Vorgang des Ueberspringens der Ambozeptoren kann nach Morgenstern mit dem sogenannten „Abbluten" gewisser Farbstoffe verglichen werden, das auch für die von Korschun & Morgenroth analysierten Löslichkeitseigenschaften der in den Organextrakten vorhandenen Hämolysine ein Analogon darstellt.

*) Verwiesen sei auch auf den von Manwaring erhobenen, allerdings paradoxen Befund, daß unter Umständen nach der Bindung in dem mit Blut behandelten Serum mehr Ambozeptoren nachweisbar sein können, als vorher. Ob es sich in derartigen Fällen etwa um die Elimination „cytophiler Ambozeptoide", d. h. solcher Ambozeptormodifikationen, welche, ohne hämolytisch zu wirken, noch verankerbar sind, handeln könnte, sei dahingestellt.

Bei der Demonstration des Phänomens des Ambozeptorüberganges muß man mit dem Komplementzusatz, wie schon erwähnt, eine gewisse Zeit (1 Stunde bei 37° oder 40°) nach dem Mischen von ambozeptorbeladenen und nativen Blutkörperchen warten, da sonst (cf. MORGENROTH und MUIR) das Komplement aufgebraucht wird, bevor der Ambozeptor auf die intakten Blutkörperchen übergegangen ist. MORGENROTH hat daraus geschlossen, daß durch die Verankerung des Komplementes die Bindung zwischen Ambozeptor und Rezeptor eine Verfestigung erfährt, während MUIR auf Grund weiterer Experimente annimmt, daß auch nach vollständiger Komplementsättigung Ambozeptor noch frei werden und auf intakte Blutkörperchen übergehen kann*).

Eine sehr eingehende Analyse der quantitativen Verhältnisse beim Ueberspringen der Ambozeptoren verdanken wir dann einer Reihe von Arbeiten MORGENROTHS und seiner Mitarbeiter PHILOSOPHOW & ROSENTHAL (cf. auch KAWASHIMA). Hierbei ergab sich zunächst in Uebereinstimmung mit früheren Befunden MUIRS, daß bei den meisten Kombinationen, insbesondere bei Verwendung von Kaninchenimmunsera für Ziegen- und Rinderblut die Minimalquantität, welche für den Uebergang einer Ambozeptoreinheit auf native Blutkörperchen erforderlich ist, 6 ursprünglich gebundene Ambozeptoreinheiten beträgt.

Diese Feststellung gilt (PHILOSOPHOW) für optimale Verhältnisse, d. h. für physiologische Kochsalzlösung als Medium, eine Temperatur von 40° und 40—60 Minuten langes Digerieren vor dem Komplementzusatz. Temperaturherabsetzung verlangsamt den Prozeß erheblich, andererseits scheint der Vorgang nach 1 Stunde vollständig beendet zu sein.

Gleichwohl stellt die Regel, daß bei 6 gebundenen Ambozeptoreinheiten eine an native Blutkörperchen übergeht, keine allgemeine Gesetzmäßigkeit dar. Waren schon durch Untersuchungen MORGENROTHS und KAWASHIMAS einige Ausnahmen bekannt, wobei es sich in den Versuchen KAWASHIMAS um Immunsera von Hunden handelt, so zeigte die systematische Analyse MORGENROTHS & ROSENTHALS, daß bei demselben Ambozeptortyp (Kaninchenimmunsera) und dem Uebergang auf artgleiche Blutkörperchen die Verhältnisse individuell in ziemlich weiten Grenzen variieren können: zum Teil genügte die Bindung von 2 Ambozeptoreinheiten, zum Teil reichte aber auch diejenige von 12 Ambozeptoreinheiten zum Uebergang noch nicht aus. Dabei zeigte sich als übereinstimmendes Ergebnis, daß „die Minimalquantität gebundener Ambozeptormengen, bei welcher der Uebergang einer Ambozeptoreinheit auf frisch hinzugefügtes Blut erfolgt, desto geringer wird, je älter das hämolytische Immunserum und je mehr sich beim Lagern sein Titer abschwächt". Es kommt mithin noch ein weiterer Faktor hinzu, der die quantitativen Bedingungen des Ambozeptorüberganges wesentlich beherrscht, die Avidität, und die Untersuchungen MORGENROTHS & ROSENTHALS bedeuten in dieser Richtung wertvolle Ergänzungen der Aviditätsstudien MÜLLERS.

Danach wäre anzunehmen, daß die mit dem Lagern des Immunserums einhergehende Aviditätsverminderung mit einer steigenden Reversibilität der Rezeptor-Ambozeptorverbindung verbunden ist, und die Veränderung geht hierbei möglicherweise derart von sich, daß bei der Pluralität der Ambozeptoren im Immunserum die avidesten zugleich die labilsten sind (cf. MORGENROTH & ROSENTHAL). In diesem Sinne sprechen auch die gleichfalls von MORGENROTH & ROSENTHAL ausgeführten vergleichenden Untersuchungen über das Verhalten

*) Nach neueren Untersuchungen von MUIR und M'NEE ist die Dissoziation des Ambozeptors offenbar im lebenden Organismus eine erheblich größere, indem die Injektion kleiner Mengen schwach sensibilisierten Blutes (Kaninchenblut bei Kaninchen) viel intensivere hämolytische Prozesse zur Folge hat, als es dem Ambozeptorwert in vitro entspricht.

der auf 56° und 65° erhitzten hämolytischen Immunsera bei der Bindung. Es zeigte sich nämlich, daß die auf 65° erhitzten und dabei in ihrer Wirkung nicht unerheblich abgeschwächten Ambozeptorsera weniger gut gebunden wurden, als die in üblicher Weise bei 56° inaktivierten, und dabei zugleich nach der Bindung erheblich leichter auf intakte Blutkörperchen übergingen. Es gelingt also auch durch thermischen Einfluß die Avidität des Immunserums herabzusetzen *).

Weitere Untersuchungen von PHILOSOPHOW, MORGENROTH & ROSENTHAL beschäftigen sich mit der Frage des Ambozeptorüberganges auf heterologe Zellen.

Es sei hier vorausgeschickt — wir kommen später darauf zurück — daß der Ambozeptor natürlich auf alle Zellarten wirken kann, welche die korrespondierenden Rezeptoren enthalten. So kommt es, daß Immunsera nicht nur Beziehungen zu anderen Zelltypen derselben Art, als zu denen, durch die sie erzeugt sind, haben können, sondern auch zu Blut- oder Organzellen mehr oder weniger entfernt stehender Tierspecies.

Aus den Versuchen von PHILOSOPHOW, MORGENROTH & ROSENTHAL hat sich nun zunächst übereinstimmend ergeben, daß bei Blutimmunseris ein Uebergang von den homologen auf heterologe Blutzellen (Kaninchenimmunsera, Ziegen- und Rinderblut) selbst bei starker Sensibilisierung nicht stattfindet, und man darf daher schließen, daß die Avidität der Ambozeptoren zu den homologen Blutarten eine erheblich größere ist als zu den heterologen **). Umgekehrt ist nach ROSENTHAL (cf. auch PHILOSOPHOW) der Uebergang der Ambozeptoren von der heterologen auf die homologe Blutart ein sehr leichter, indem er bereits bei der Bindung von einer Ambozeptoreinheit statthaben kann.

Dagegen erfolgt nach MORGENROTH & ROSENTHAL nach Bindung hämolytischer Ambozeptoren an Organzellen ***) der Uebergang nicht nur auf homologe, sondern auch auf heterologe Blutzellen, und es genügt hierbei oft bereits die Bindung einer einzigen Ambozeptoreinheit. So konnten die Ambozeptoren der Kaninchenimmunsera für Ziegen- und Rinderblut, von Hammelleberzellen und Widderspermatozoen beliebig auf Rinderblut und Ziegenblut übergeführt werden. Die Avidität der in den Blutimmunseris enthaltenen Ambozeptoren zu den Organzellen ist also eine relativ geringe: „die Avidität der Zellen zum hämolytischen Ambozeptor nimmt von den Erythrocyten über die Spermatozoen zu den Leberzellen immer mehr an Intensität ab.“ Der Uebergang des hämolytischen Ambozeptors ist nach alledem augenscheinlich bis zu einem gewissen Grade eine Funktion des Aviditätsverhältnisses, welches zwischen den Aufnahmeorganen der beiden in Frage kommenden Zellarten besteht: „Prinzip der konkurrierenden Aviditäten“ (MORGENROTH & ROSENTHAL).

ROSENTHAL hat weiterhin das Phänomen des Ambozeptorüberganges zur Analyse der hämolytischen Ambozeptorfraktion der durch Spermatozoenimmunisierung gewonnenen Immunsera herangezogen.

---

*) Von Interesse ist dabei der von MORGENROTH & ROSENTHAL erhobene Befund, daß die Hämolyse bei Verwendung des auf 65° erwärmten Immunserums und Darbietung gleicher Ambozeptoreinheiten erheblich rascher erfolgt, als bei Benutzung des nur bei 56° inaktivierten Immunserums.

**) Verwiesen sei auf die theoretischen Erörterungen PHILOSOPHOWS, in denen er die beobachteten Phänomene durch den Rezeptorenapparat der Blutkörperchen und durch die Annahme komplizierter Bedingungen, die für den Ambozeptorübergang maßgebend sind, zu erklären sucht.

***) Ueber die Technik derartiger Versuche vgl. MORGENROTH & ROSENTHAL, ROSENTHAL.

Dabei zeigte sich zunächst, daß für die hämolytische Komponente spermotoxischer Immunsera beim Uebergang von homologem auf homologes Blut dieselben Gesetzmäßigkeiten bestehen, wie für die durch Blutimmunisierung gewonnenen Ambozeptoren. Auch hier trat der Uebergang je nach der Individualität des Ambozeptors zuweilen bei der Bindung von sechs Ambozeptoreinheiten ein, zuweilen genügte aber auch eine geringere, oder es war eine größere Ambozeptordosis erforderlich. Dagegen ist das Verhalten der Spermatozoenimmunsera zu heterologem Blut (Widderspermatozoenantisera und Rinderblut) derart, daß Hämolyse überhaupt nicht auftritt und die Avidität der auf homologes Hammelblut wirkenden Ambozeptoren zu den Rezeptoren der heterologen Blutzellen eine sehr geringe ist. Das äußert sich einerseits in dem schwachen Bindungsvermögen, andererseits in der sich durch leichten Uebergang selbst bei der Bindung nur einer Ambozeptoreinheit dokumentierenden starken Reversibilität*) ein Verhalten, das übrigens mit demjenigen der Blutimmunsera beim Uebergang von der heterologen auf die homologe Blutart übereinstimmt.

Dagegen ist die Avidität der hämolytischen Ambozeptoren des spermotoxischen Immunserums zu den homologen Spermatozoen eine starke, so daß zum Uebergang auf Hammelblut hier die Bindung einer beträchtlich größeren Zahl von Ambozeptoreinheiten erforderlich ist, als bei Verwendung der durch Blutimmunisierung gewonnenen Immunsera. Trotzdem übertrifft die Avidität der Spermatozoen nicht diejenige der homologen Erythrocyten zu den Ambozeptoren des spermotoxischen Immunserums; denn der an die roten Blutkörperchen gebundene Spermatozoen-Ambozeptor gelangte trotz nachträglichen Zusatzes von Spermatozoen zur Wirkung. Die Avidität der Spermatozoen und Blutkörperchen muß also in diesem Falle als annähernd gleich angenommen werden. Was die Avidität der Spermatozoen-Ambozeptoren zu heterologem Sperma (Widderspermatozoenimmunserum und Rinderspermatozoen) anlangt, so erwies sich die Verbindung als weit weniger stabil; das gleiche Verhalten traf bei der Prüfung artgleicher Zellen anderer Organe zu.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß für die Bindung des Ambozeptors außer der Temperatur und dem zeitlichen Faktor auch die Aviditätsverhältnisse maßgebend sind, welche einerseits durch die chemische Konstitution des Rezeptorenapparates, andererseits durch die Beschaffenheit der Ambozeporen bestimmt werden und besonders für den Ambozeptorübergang von Bedeutung sind.

Was den Einfluß der Beschaffenheit des Mediums auf die Ambozeptorbindung anlangt, so haben die Versuche v. POGGENPOHLS gezeigt, daß bei Ersatz der physiologischen Kochsalzlösung durch isotonische Lösungen von Kalium- und Lithiumsalzen die Verankerung der Ambozeptoren eine Verringerung erfährt (cf. auch ANGERER), obwohl die Hämolyse bei gleicher Veränderung des Mediums begünstigt wird (Wirkung auf die Komplementfunktion). Durch die die Komplementwirkung hemmenden Salze der alkalischen Erden wird die Ambozeptorbindung nicht tangiert. Was den Einfluß hypertonischer Kochsalzlösungen anlangt, so ist nach ANGERER die Bindung des Ambozeptors fast unabhängig vom Salzgehalt (cf. hierzu auch frühere Untersuchungen von NOLF, MARKL, EHRLICH & SACHS u. a.). Immerhin zeigt sich doch in einem Teil seiner Versuchstabellen eine gewisse Hemmung der Bindung bei steigender Kochsalzkonzentration, was sich übrigens auch aus Untersuchungen LANDSTEINERS & WELECKIS ergibt. Salzfreies Medium (Rohzuckerlösung) verändert die Verhältnisse der Ambozeptorverankerung nicht wesentlich gegenüber der physiologischen Kochsalzlösung (FERRATA, SACHS & TERUUCHI).

Ueber den Einfluß des Salzgehaltes und der Salzart auf den Uebergang der Ambozeptoren auf intakte Blutkörperchen liegen Angaben von PHILOSOPHOW vor. Danach vollzieht sich der Uebergang in isotonischen Lösungen von Chlor-

*) Die Hämolyse muß hier kolorimetrisch beurteilt werden (cf. ROSENTHAL).

kalium und Chlorcalcium leichter als in physiologischer Kochsalzlösung. Ebenso erleichtert aber auch eine Erhöhung der Kochsalzkonzentration (2 Proz.) die Bedingungen des Ueberspringens, während umgekehrt im salzfreien Medium (8,5 Proz. Rohrzuckerlösung) eine bemerkbare Abspaltung überhaupt nicht eintritt.

Größere Bedeutung scheint der Reaktion des Mediums in bezug auf die Verankerung der Ambozeptoren zuzukommen. Allerdings sind hier die Erscheinungen offenbar in höherem Maße von der Individualität der Ambozeptoren abhängig. Während v. Liebermann und v. Eisler durch Alkaliwirkung nur eine geringfügige, Moruzzi überhaupt keine Hemmung der Ambozeptorbindung eintreten sahen, hat Rondoni eine markante Behinderung der Bindung durch Alkali, wenn auch nicht bei allen von ihm untersuchten Ambozeptoren, beobachtet.

Augenscheinlich spielt bei den nicht ganz einheitlichen Bedingungen ähnlich, wie in den Bindungsversuchen Philosophows, Morgenroths & Rosenthals, die differente Avidität der Ambozeptoren eine nicht unwesentliche Rolle. Vielleicht darf man in dem gleichen Sinne Angaben Rondonis deuten, nach denen die hemmende Alkaliwirkung stärker zu sein scheint, wenn es sich um die Bindung der Ambozeptoren an heterologes, verwandtes Blut handelt (Rinderblutimmunserum und Hammelblut), als bei der Bindung an die homologe Blutart (Hammelblutimmunserum und Hammelblut).

Was den Einfluß von Säure anlangt, so konnten Michaelis & Skwirsky, sowie Moruzzi eine Hemmung der Ambozeptorbindung durch erhöhte Acidität des Mediums nicht nachweisen, während Rondoni auch der sauren Konzentration einen hemmenden Einfluß zuschreibt, der allerdings im Vergleich zu der starken Interferenz des alkalischen Mediums recht geringgradig war.

In Uebereinstimmung mit den Bindungsversuchen ergab sich nun in den Untersuchungen Rondonis, daß auch der an die Blutkörperchen bereits verankerte Ambozeptor durch alkalihaltige Kochsalzlösung in ziemlich weiten Grenzen wieder abgespalten werden kann, während, wie bereits erwähnt wurde, eine Abgabe an neutrale Kochsalzlösung höchstens in sehr geringem Grade unter gleichen Verhältnissen stattfindet.

Die Extraktion von Natronlauge gelang auch bei Verwendung von isotonischer Rohrzuckerlösung in prinzipiell gleicher Weise. Sie erfolgte in relativ kurzer Zeit, und bei 0° fast ebenso gut, wie bei 37°. Ueber den Einfluß von Säure auf ambozeptorbeladene Blutkörperchen haben bereits v. Liebermann & v. Fenyvessy berichtet. Sie sind durch Behandlung sensibilisierten Blutes mit Säuren zu einer Wiedergewinnung des Ambozeptors gelangt. Die vergleichenden Versuche Rondonis über Alkali- und Säurewirkung haben indes ergeben, daß die Verhältnisse bei der Abspaltung denjenigen bei der Ambozeptorbindung entsprechen, indem die Säurebehandlung des sensibilisierten Blutes zu einer erheblich geringeren Ausbeute führte, als die Alkalibehandlung. Allerdings handelt es sich in den Versuchen von Rondoni um Alkali- und Säurekonzentrationen, welche die Blutkörperchen sichtlich nicht wesentlich schädigen, während in den Untersuchungen v. Liebermanns & v. Fenyvessys, die ein anderes Ziel — die Isolierung der Ambozeptoren — verfolgten, die Säurekonzentrationen derart waren, daß eine erhebliche Blutzerstörung statt hatte. Es ist daher vielleicht zweifelhaft, ob man die Wiedergewinnung des Ambozeptors hierbei einfach im Sinne einer Spaltung der Rezeptor-Ambozeptorverbindung auffassen darf. Es könnte sich vielmehr auch einerseits um die Lösung des Komplexes „Rezeptor-Ambozeptor“ und ein nachträgliches Ueberspringen auf intaktes Blut, andererseits um eine Schädigung oder Zerstörung der Blutkörperchenrezeptoren handeln. In bezug auf die Frage der Spaltung der Ambozeptorbindung im engeren Sinne dürften daher die Alkaliversuche Rondonis, in denen eine erhebliche Wiedergewinnung des Ambozeptors ohne sichtbare Schädigung der Blutkörperchen erfolgte, beweiskräftiger sein.

Schließlich wäre noch kurz des Einflusses der Ambozeptorkonzentration auf die Bindung zu gedenken. Nach den Untersuchungen SCHELLERS erfolgt die Bindung proportional der absoluten Menge und ist unabhängig vom Verdünnungsgrade (cf. auch NODA, UNGERMANN & KANDIBA), wie dies der von EHRLICH & MORGENROTH vertretenen Auffassung von der starken, zwischen Rezeptor und cytophiler Ambozeptorgruppe der Immunsera bestehenden Avidität entspricht. Dagegen kann nach UNGERMANN & KANDIBA die Ambozeptorbindung durch eiweißhaltiges Milieu (indifferentes Serum) gehindert werden und hierbei von der Konzentration abhängig sein. Allerdings wächst mit der Verdünnung hierbei gleichzeitig die Serummenge, und es ist daher vielleicht fraglich, ob es sich lediglich um den Einfluß des Milieus oder auch um die Interferenz von Serumwirkungen (Komplementoide etc.) handelt. Nähere Angaben siehe bei UNGERMANN & KANDIBA.

Nachdem im vorhergehenden der Typus der Ambozeptorbindung als ein von der Avidität der beiden Komponenten und durch Temperaturerhöhung begünstigter Prozeß behandelt worden ist, müssen wir nunmehr eines Falles gedenken, der von den im allgemeinen geltenden Gesetzmäßigkeiten eine markante Ausnahme darstellt. Es ist dies das Verhalten des bei der paroxysmalen Hämoglobinurie im Serum nachweisbaren Autohämolysins*). DONATH & LANDSTEINER haben die interessante Tatsache festgestellt, daß bei der paroxysmalen Hämoglobinurie ein auf die eigenen Blutkörperchen wirkender Ambozeptor, also ein Autoambozeptor im Serum vorhanden ist. Eigentümlich ist aber diesem Ambozeptor, daß er nur bei niedriger Temperatur (0—10°) von den empfindlichen Blutkörperchen gebunden wird, nicht bei höherer.

Bringt man daher das frisch aufgefangene Blut (durch Zusatz von Kaliumoxalat ungerinnbar gemacht) sofort in den Thermostaten, so bleibt die Hämolyse aus, weil der Ambozeptor nicht gebunden wird. Umgekehrt tritt aber auch bei niedriger Temperatur Hämolyse nicht ein, da hierbei wohl der Ambozeptor gebunden wird, die Komplementwirkung aber versagt. Der Nachweis der Hämolyse gelingt daher nur dann, wenn das Blut zuerst zwecks Ambozeptorbindung abgekühlt und dann in höhere Temperatur übergeführt wird. Durch diesen eigentümlichen Mechanismus erklären sich frühere, zum Teil widersprechende Angaben der Autoren (cf. KRETZ, MATTIROLO & TEDESCHI u. a.) über die hämolytische Wirkung des Serums bei der paroxysmalen Hämoglobinurie. Will man das Hämolysin im Serum nachweisen, so muß man eben das Blut in der Wärme gewinnen und bei Vermeidung der Abkühlung das Serum abscheiden lassen.

Die weitere Analyse durch DONATH & LANDSTEINER hat gezeigt, daß lediglich der Ambozeptor den anomalen Blutbestandteil darstellt. Man kann sowohl die Blutkörperchen, als auch das Komplement durch die entsprechenden Komponenten anderer, normaler Individuen ersetzen. Auch das durch Erhitzen inaktivierte Hämoglobinurikerserum wird durch Normalserum komplettiert. Da nach einmaliger Bindung in der Kälte bei Ueberführung in den Thermostaten Hämolyse erfolgt, darf man annehmen, daß die Bindung bei höherer Temperatur nicht wieder rückgängig wird, wobei allerdings der Einfluß der inzwischen einsetzenden Komplementwirkung zu berücksichtigen ist (cf. LANDSTEINER, MORO).

WIDAL & ROSTAINE glaubten die hämolytische Wirkung des Hämoglobinurikerserums derart erklären zu können, daß das Autohämolysin bei allen Indi-

*) Ueber Hämoglobinurie im allgemeinen vgl. die Uebersicht von MILLER.

viduen vorhanden wäre, daß aber bei paroxysmaler Hämoglobinurie antilytische Stoffe fehlten, welche normalerweise die autohämolytische Wirkung verhinderten. Diese Hypothese entbehrt jedoch, wie Donath & Landsteiner mit Recht ausführen, jeglicher experimenteller Begründung und erscheint durchaus willkürlich.

Die wichtige Entdeckung Donaths & Landsteiners ist im übrigen allgemein bestätigt worden (Widal & Rostaine, Eason, Langstein, Grafe & Müller, Moro, Hoover & Stone u. a.). Donath & Landsteiner fassen das Hämolysin als ein Produkt des erkrankten Organismus auf und machen Infektionen, namentlich die Syphilis, für sein Entstehen verantwortlich. Tatsächlich konnte es bei manchen syphilitisch infizierten Menschen nachgewiesen werden *). Gelegentlich gelang es Donath & Landsteiner auch im normalen Kaninchenserum bei Komplettierung mit Meerschweinchenserum entsprechend wirkende Autoambozeptoren aufzufinden **).

Stellt die Begünstigung der Bindung mit Temperaturerniedrigung für den Ambozeptor bei paroxysmaler Hämoglobinurie eine Ausnahme von dem Verhalten aller übrigen bekannten Ambozeptoren dar, so bedeutet sie für die Bindung der Agglutinine nach den Untersuchungen von Landsteiner & Reich die Regel.

Landsteiner und seine Mitarbeiter haben insbesondere auch für die Hämagglutinine die Tatsache festgestellt, daß die Agglutinine bei niedrigerer Temperatur besser gebunden werden, als bei höherer. Es gelingt derart, durch einfaches Digerieren der agglutinierten Blutzellen bei höherer Temperatur (45 bis 50⁰) wesentliche Mengen der gebundenen Agglutinine wiederzugewinnen, in geringem Maße nach Landsteiner sogar auch bei niedriger Temperatur. Trotz der derart leichten Abspaltbarkeit kann man aber auch hier, wie Landsteiner & Reich gezeigt haben, nicht von einem vollkommen reversiblen Prozeß sprechen, da sich Absorptions- und Abspaltungskurve nicht decken. Diese Feststellung steht im Widerspruch zu der Annahme von Arrhenius, der die Bindung des Agglutinins als einen zwischen zwei Lösungsmitteln erfolgenden Verteilungsvorgang auffaßt. Wie sehr auch bei Agglutininen der Aviditätsfaktor zu berücksichtigen ist, ergibt sich aus dem von Landsteiner & Reich ermittelten unterschiedlichen Verhalten der normalen und immunisatorisch erzeugten Hämagglutinine, indem die letzteren beim Erwärmen der beladenen Blutzellen weniger leicht abgespalten werden, als die Normalagglutinine. Am ausgesprochensten liegen die Verhältnisse nach Landsteiner bei den normalen Autoagglutininen. Hier ist die Abhängigkeit von der Temperatur so markant, daß man zum regelmäßigen Nachweis der Autoagglutinine, deren Vorkommen schon Ascoli und Klein beschrieben hatten, ebenso wie bei dem Ambozeptor des Hämoglobinurikerblutes die Trennung von Serum und Blutkörperchen in der Wärme vornehmen und das Serum dann bei 0⁰ auf die Blutzellen einwirken lassen muß ***).

Durch die starke Bindung, welche besonders normale Agglutinine in der Kälte erfahren, ist die Möglichkeit gegeben, die Agglutinine und Ambozeptoren

---

*) Angaben über Autolysine bei Tuberkulose siehe bei Crile, Frank, Vogt.

**) Für die Abkühlung des Hämoglobinurikerblutes scheint bisweilen Zimmertemperatur (Donath & Landsteiner) zu genügen. Nach Angaben von Grafe & Müller, Meyer & Emmerich, Moro & Noda, Czernecki soll die Hämolyse manchmal auch ohne Abkühlung nachweisbar sein. Vgl. auch die Arbeiten von Hijmans van den Bergh, Kumagai & Inoue, Cook, Pringsheim, Grafe, Bürger, Glässner & Pick, Matsuo u. a. Bezüglich der Theorie der Erscheinung sei auch auf die schon erwähnten Arbeiten von Olivi, Lissauer verwiesen (cf. auch Frouin). Erwähnt sei schließlich die vereinzelte Angabe Mohrs, der in einem Falle von paroxysmaler Hämoglobinurie das Vorhandensein eines thermostabilen Hämolysins beschreibt.

***) Ueber Autoagglutination im salzfreien Medium vgl. Girard-Mangin & Henri, über Spontanagglutination im salzfreien Medium cf. Bang, Guggenheimer.

Ueber den Einfluß konzentrierter Lösungen von Salzen und von Nichtelektrolyten auf die spezifische Hämagglutination (starke Hemmung der Agglutininbindung) vgl. Landsteiner & Welecki.

in einem und demselben Serum räumlich zu trennen. Denn die normalen Ambozeptoren reagieren nur schwach mit den Zellen und werden in vielen Fällen jedenfalls durch Temperaturerniedrigung in dieser Reaktion erheblich gehemmt. So konnte Sachs (cf. hierzu auch Klein) durch Digerieren normalen Serums mit Erythrocyten bei 0° die Hämagglutinine vollständig entfernen, ohne die Ambozeptoren wesentlich abzuschwächen. Wenn hierbei, wie von v. Baumgarten eingewendet worden ist, auch die Funktion des Ambozeptors eine geringgradige Abnahme erfahren hat und bei mikroskopischer Prüfung noch ein Rest agglutinierender Wirkung nachweisbar ist, so sind die quantitativen Bedingungen, welche nach der Absorption zu einer Inversion des Verhältnisses der beiden Wirkungen führten, so markante, daß man auf eine Verschiedenheit der agglutinierenden Stoffe und der Ambozeptoren zu schließen wohl berechtigt ist*) (vgl. hierzu auch Raubitschek & Wilenko).

Andererseits sind diejenigen Erfahrungen, welche auf das oftmalige Fehlen eines Parallelismus zwischen agglutinierender und Ambozeptor-Funktion hinweisen, noch nicht geeignet, für die Differenzierung zweier verschiedener Antikörpertypen zu sprechen. Denn man kann sich, wie das von Wassermann ausgeführt wurde, vorstellen, daß ein einheitliches Antikörpermolekül neben haptophorer Gruppe und komplementophilem Apparat eine labilere agglutinophore Gruppe besitzt, deren Schwund auch bei einem und demselben Immunserum während des Lagerns Veränderungen der zwischen den beiden Antikörperfunktionen bestehenden Relation herbeiführen könnte. Neben der schon erwähnten isolierten Entfernung der einen Komponente dürften daher auch die — zum Teil bereits erwähnten — Befunde von Interesse erscheinen, welche eine verschiedene Zusammensetzung des Immunisierungsproduktes nach Veränderungen des Immunisierungsmaterials erweisen sollen. In dieser Hinsicht sei an die Untersuchungen von Dubois erinnert, nach denen Erhitzen des zu injizierenden Blutes (Hühnerblut) auf 115° nur Agglutininbildung zur Folge hat, während die Injektion des intakten Blutes sowohl Agglutinine, als auch Ambozeptoren entstehen läßt. Jedoch wurden gegen die Deutung dieser Befunde im Sinne einer Differenzierung der agglutinogenen und lysinogenen Stoffe seitens v. Baumgartens Einwände erhoben, und Landsteiner & Prasek erhielten bei einer Nachprüfung und bei weiteren Versuchen in dieser Richtung keine Anhaltspunkte für eine Differenzierung im Sinne von Dubois. Was die Angabe Frouins anlangt, daß mit Aceton behandelte Blutkörperchen ausschließlich Agglutinine, die Acetonextrakte aber nur Ambozeptoren erzeugen, so haben Landsteiner & Prasek über prinzipiell gleichartige Resultate berichtet. Die Autoren erhielten nämlich bei der Immunisierung mit den durch Aether und Alkohol extrahierten Stromata wesentlich Agglutininbildung, während sie bei den mit Aetherextrakt vorbehandelten Tieren hauptsächlich eine Steigerung des Ambozeptortiters erzielten, wenn auch die Unterschiede nur quantitativer und nicht absoluter Art waren, wie in den Versuchen Frouins. Bei der Nachprüfung der letzteren sahen Landsteiner & Prasek bei der Injektion acetonbehandelter Stromata nur geringe, aber übereinstimmende Erhöhung des Lysin- und Agglutiningehaltes eintreten, während die mit Acetonextrakten vorbehandelten Tiere vorzeitig zugrunde gingen.

Schließlich sei im Anschluß hieran auf einige Beobachtungen verwiesen, welche auf ein verschiedenes Verhalten der im Immunserum enthaltenen Hämagglutinine und hämolytischen Ambozeptoren hindeuten. So berichten v. Liebermann & v. Fenyvessy über stärkere Resistenz der Agglutinine, als der Ambozeptoren gegenüber Säurewirkung. Nach Frouin sollen bei Kollodiumfiltration nach Sättigung des Immunserums mit Kochsalz nur die Ambozeptoren, nicht die Agglutinine durch das Filter gehen.

Wenn nach den vorangehenden Ausführungen auch nur ein Teil der in dieser Richtung ausgeführten Versuche im Sinne einer Differenzierung von Ambozeptoren und Agglutininen zu verwerten sind, so dürften die positiven Ergebnisse doch als wertvolle Stütze für die heute wohl fast allgemein vertretene Auffassung von der Verschiedenheit der beiden Antikörpertypen sprechen, zumal Belege für die Identität nicht bestehen. Verwiesen sei auch auf das von Nicolle aufgestellte allgemeine Schema der Antikörperwirkungen, wobei für alle Antigene zwei verschiedene Antikörpertypen, koagulierende (agglutinierende) und lytische, differenziert werden.

*) Ueber die Differenzierung von Agglutininen und Cytolysinen für Netzhautstäbchen vergl. Hess & Römer.

Der Sitz der die Ambozeptorbindung vermittelnden Zellorgane ist ebenso wie derjenige der antikörperbildenden Rezeptoren in den Stromata der roten Blutkörperchen gelegen (Bordet, Sachs, Muir & Ferguson u. a.). Nach Muir & Ferguson werden die Rezeptoren bei der durch Wasser- oder Aetherwirkung hervorgerufenen Hämolyse nicht geschädigt*); sie sind relativ thermoresistent und erleiden beim Erhitzen auf 65° und selbst auf 100° nur eine partielle Einbuße. Andererseits sahen Bang & Forssman die Stromata bereits nach zwei Minuten langem Erhitzen auf 100° ihre ambozeptorbindende Funktion verlieren.

Die ersten Versuchsreihen von Muir & Ferguson einerseits, von Bang & Forssman andererseits sind nicht direkt vergleichbar, da die Prüfung auf Rezeptoren mittels verschiedener Methoden vorgenommen wurde. Während Bang & Forssman einfache Bindungsversuche ausführten, wiesen Muir & Ferguson die Gegenwart von Rezeptoren durch den beim Digerieren von gekochten Stromata, Immunserum und komplettierendem Serum eintretenden Komplementschwund nach. Man kann gegen die Beweiskraft beider Verfahren gewisse Einwände erheben. So will Forssman die Schlußfolgerung von Muir & Ferguson nicht anerkennen, da nach seiner Ansicht die Komplementverankerung an Stromata durch Vermittelung des Immunserums nicht an das Vorhandensein hämolytischer Ambozeptoren gebunden ist. Zur Entscheidung der Frage, ob die Stromata dabei einfach Komplement absorbieren, oder ob andere Immunstoffe außer den hämolytischen Ambozeptoren eine Komplementbindung vermitteln, dürften übrigens die von Forssman mitgeteilten Versuche nicht ausreichen (cf. hierzu Ehrlich & Sachs, Muir, Forssman). Jedenfalls haben aber die erneuten Untersuchungen Muirs erwiesen, daß es sich auch in den Komplementbindungsversuchen selbst mit 40 Minuten lang gekochten Stromata um Rezeptorfunktionen handelt, wobei freilich die Möglichkeit zu berücksichtigen wäre, daß die interferierenden Antikörper nicht die hämolytischen sein müßten.

Andererseits kann man auch dem negativen Ergebnis direkter Bindungsversuche, wie sie von Bang & Forssman für erhitzte Stromata mitgeteilt wurden, kritische Betrachtungen entgegenhalten. So hat bereits Sachs darauf hingewiesen, daß nach den erörterten Untersuchungen Morgenroths und Muirs die Verbindung „Rezeptor-Ambozeptor" eine lockere ist, derart, daß der gebundene Ambozeptor auf native Blutzellen übergehen kann, die Verbindung aber durch die Verankerung des Komplementes eine hohe Stabilität gewinnt. Wenn nun durch das Erhitzen die Rezeptoren in ihrer Avidität herabgesetzt werden, ohne zu schwinden, so kann das negative Ergebnis des direkten Bindungsversuches vorgetäuscht sein, wenn nicht für die vollständige Entfernung der Stromata vor dem Blutzusatz durch Zentrifugieren gesorgt wird. Nach v. Liebermann ist es aber überhaupt zweifelhaft, ob durch Zentrifugieren aus einer Mischung von Stroma und Immunserum die Rezeptor-Ambozeptorverbindungen entfernt werden können, oder ob sie nicht wenigstens teilweise in der Flüssigkeit persistieren. Demgegenüber hat Forssman allerdings darauf aufmerksam gemacht, daß in den in Frage stehenden Versuchen zuerst Komplement und dann Blut zugesetzt wurde, so daß also eine Verfestigung der Bindung eingetreten sein müßte. Den Einwand bezüglich der Unvollkommenheit des Zentrifugierens will Forssman nicht gelten lassen, und man darf wohl mit ihm und nach den Ergebnissen einer Reihe anderer Autoren annehmen, daß bei geeignetem Vorgehen der Nachweis der Ambozeptorbindung derart gelingt. Andererseits kann man aber nicht verkennen, daß in den Versuchen Forssmans das Ambozeptorbindungsvermögen auch ungekochter Stromata in der Mehrzahl der Versuche jedenfalls ein sehr geringes war oder fehlte.

---

*) Bei der Auflösung durch Wasser oder hämolytisches Serum fanden Muir & Ferguson auch in den klaren Abgüssen eine gewisse Menge von Rezeptoren (Freiwerden der Rezeptoren — unvollständige Entfernung der Stromata?). Nach der Filtration durch Porzellanfilter erwies sich das durch Serum gelöste Blut rezeptorfrei, während die Rezeptoren aus der durch Wasser lackfarben gewordenen Blutlösung passierten.

Ueber Extraktion bindender Stoffe aus roten Blutkörperchen durch Kochsalzlösung vgl. Sacerdotti.

Unter diesen Umständen dürfte den erneuten eingehenden Untersuchungen R. Muirs eine besondere Bedeutung zukommen. Aus ihnen hat sich ergeben, daß die ambozeptorbindende Funktion der roten Blutkörperchen im Gegensatz zu den Angaben Forssmans einen relativ hohen Grad von Thermostabilität besitzt. Denn es gelang Muir nicht nur mittels des Komplementbindungsverfahrens, sondern auch durch den direkten Ambozeptorbindungsversuch den Nachweis zu erbringen, daß selbst nach 40 Minuten langem Erhitzen der Stromata auf 100° der Rezeptornachweis noch gelingt. In Uebereinstimmung hiermit stehen die jüngst von Landsteiner & Prašek mitgeteilten Befunde, aus denen hervorgeht, daß auch eine Stunde lang gekochte Stromata noch Ambozeptoren binden, wenn auch das Bindungsvermögen mehr oder weniger stark herabgesetzt erscheint. Der Grad der Verminderung erwies sich abhängig von der Wahl des Immunserums, und so dürfte ein Teil der erwähnten widersprechenden Angaben der Autoren eine Erklärung finden. Von ganz besonderem Interesse ist aber die von Landsteiner & Prašek ermittelte Tatsache, daß die Unterschiede zwischen dem Bindungsvermögen nativer und gekochter Stromata reduziert werden oder schwinden, wenn ihnen die Ambozeptoren aus Immunseris dargeboten werden, welche durch Immunisieren mit gekochten Stromata erhalten sind*). Es liegt also hier ein ähnlicher Fall von einer durch physikalische Eingriffe erzeugten Zustandsspezifität vor, wie solche besonders durch die Untersuchungen Obermayers & Picks bekannt geworden sind.

Auch gegenüber der Bindung von Agglutininen konnten Landsteiner & Prasek eine nicht unerhebliche Thermoresistenz der Blutkörperchenrezeptoren feststellen**).

Einwirkung von Formaldehyd auf Stromata setzt nach Landsteiner & Prašek das Ambozeptorbindungsvermögen nur geringgradig herab. Mit geeigneten Formaldehyddosen behandelte Blutkörperchen können, wie Armand-Delille & Launoy, Bernstein & Kaliski, v. Eisler gezeigt haben, zu hämolytischen Versuchen Verwendung finden***).

Ueber die Agglutinierbarkeit von mit Formaldehyd oder Hayemscher Lösung präparierten Blutkörperchen haben bereits Noguchi, Guyot berichtet. Ueber die Resistenz des Agglutininbindungsvermögens gegenüber HCl, NaOH, HNO_2 vgl. Landsteiner.

Was den Einfluß von Fettlösungsmitteln anlangt, so beobachteten Landsteiner & Prašek bei Alkoholbehandlung der Stromata eine erhebliche Verringerung, aber keinen Schwund des Ambozeptorbindungsvermögens. Im übrigen haben bereits Landsteiner & v. Eisler auf die Beteiligung von lipoiden Blutkörperchenbestandteilen bei den hämolytischen Wirkungen schließen zu müssen geglaubt. Maßgebend

---

*) Auch Immunsera, welche durch Injektion von mit Formaldehyd behandelten Stromata gewonnen waren, wurden durch gekochte oder Formaldehydstromata besser ihrer Antikörper beraubt, als gewöhnliche Blutimmunsera.

**) Gegenüber anderen toxinartigen Stoffen zeigten die Stromatarezeptoren beim Kochen in den Versuchen von Landsteiner & Prasek ein differentes Verhalten. So wurde das Bindungsvermögen für Arachnolysin vollständig aufgehoben, während dasjenige für pflanzliche Agglutinine überhaupt nicht tangiert wurde.

***) Ueber Formaldehydhämolyse vgl. Eisenberg.

waren für sie zunächst Versuche, nach denen den Aether- oder Petrolätherextrakten aus roten Blutkörperchen eine antihämolytische Wirkung zukommt. Allerdings konnten die Autoren eine nur beschränkte Spezifität des Bindungsvermögens feststellen, glaubten aber bei dem immerhin geringgradig spezifischen Gepräge und aus anderen Gründen auf eine Ambozeptorbindung schließen zu müssen. In Uebereinstimmung damit führen sie an, daß Blutkörperchenstromata weniger Hämolysin binden, wenn sie durch fettlösende Agentien hergestellt sind, als die durch Wasserhämolyse bereiteten (cf. hierzu auch MUIR & FERGUSON). Immerhin bestand zwischen der bindenden Wirkung der Extrakte und derjenigen der intakten Blutzellen quantitativ ein so starkes Mißverhältnis, daß LANDSTEINER & v. EISLER selbst Bedenken tragen, die Rezeptoren als Lipoidstoffe anzusprechen, vielmehr der Ansicht zuneigen, daß die bindenden Stoffe Lipoid-Eiweißverbindungen sind*). In einem Gegensatz zu den Angaben LANDSTEINERS & v. EISLERS stehen diejenigen von BANG & FORSSMAN, nach denen die ambozeptorbindende Substanz bei der Behandlung der Blutkörperchen mit Aether zerstört wird**). Dieser Widerspruch dürfte durch die Untersuchungen von DAUTWITZ & LANDSTEINER aufgeklärt sein. DAUTWITZ & LANDSTEINER haben zwar in Uebereinstimmung mit LANDSTEINER & v. EISLER gefunden, daß der Aetherextrakt aus roten Blutkörperchen ambozeptorbindend wirkt, aber nicht immer mit deutlicher Spezifität. Jedoch kam die ambozeptorbindende Funktion, die sich als acetonunlöslich erwies, nur gegenüber normalen Hämolysinen zur Geltung, während sie bei Verwendung von Immunhämolysinen, mit denen auch BANG & FORSSMAN gearbeitet hatten, nicht nachgewiesen werden konnte. Es besteht mithin kein Grund, den ambozeptorbindenden Rezeptoren Lipoidcharakter zuzuschreiben. Wenn auch möglicherweise Lipoide bei der Ambozeptorbindung eine Rolle spielen sollten, so kann man ihnen bisher doch nur eine begünstigende Bedeutung zuschreiben, muß wohl aber für die eigentliche spezifische Bindung eiweißartige Zellbestandteile oder ihre Lipoidverbindungen verantwortlich zu machen.

Im Anschluß hieran sei kurz auf diejenigen Anwendungsformen der Komplementbindungsreaktion verwiesen, in denen Lipoide oder Lipoidextrakte als Antigensurrogate interferieren. Bezüglich der Deutung dieser Befunde im Sinne von Antigenwirkungen der Lipoide ist größte Vorsicht am Platze, nachdem besonders bei der Serodiagnostik der Syphilis die Verhältnisse eine Aufklärung erfahren haben, die nach dem jetzigen Stande der Forschung die Annahme spezifischer Antigen-Antikörperreaktionen zum mindestens überflüssig erscheinen lassen. Die gleichen Ueberlegungen dürften für die Komplementbindungserschei-

*) Verwiesen sei in diesem Zusammenhange auf die Arbeiten LAZARS, welche die Agglutination von Taubenblutkernen betreffen. Danach hemmen bei Extraktion mit Petroläther weder der Extrakt noch der Rückstand, dagegen die beiden vereinigten Komponenten die Agglutination durch Froschserum, und der spezifische Anteil ist im Rückstand enthalten. Für die Agglutination der Taubenblutkerne durch Kaninchenserum wird von LAZAR allerdings Aetherlöslichkeit der spezifisch hemmenden Komponente angegeben.

Ueber Agglutininbindung durch entfettete Stromata vgl. LANDSTEINER & JAGIC, KLEIN, LANDSTEINER & PRASEK.

Ueber Beeinflussung der Agglutinierbarkeit durch verschiedene hämolytische Gifte cf. v. EISLER & TSURU.

**) Frühere Angaben, nach denen die ambozeptorbindende Substanz im Aetherextrakt als acetonlösliche Fraktion enthalten sein sollte, haben BANG & FORSSMAN selbst später korrigiert, da sich ihnen das hemmende Prinzip als antikomplementär erwiesen hat.

nungen bei Lepra zutreffen, und selbst einige Erfahrungen über augenscheinliche Spezifität der Wirkung von Lipoidextrakten (cf. Babes); wozu auch die entsprechenden Komplementbindungsversuche bei Tuberkulose von Citron & Klinkert, Much und seinen Mitarbeitern, Kleinschmidt, Meyer u. a. zu rechnen sind, können, wie Landsteiner in einer kritischen Studie hervorgehoben hat, in dem Sinne gedeutet werden, daß die spezifischen Antigene in organische Lösungsmittel übergehen und durch Lipoide in Lösung gehalten werden, ohne selbst lipoide Beschaffenheit zu besitzen. Von Beobachtungen ähnlicher Art sei noch auf den Bericht Yoshimotos über Komplementbindung bei der Schistosomumkrankheit sowie auf die größere Zahl von Arbeiten, welche die Komplementbindung bei Echinokokken- und Bandwurmerkrankungen (Parvu, Kreuter, Graetz, K. Meyer, Brauer, Busson u. a.) beteffen, hingewiesen. Insbesondere von K. Meyer wurde der Standpunkt vertreten, daß es sich um Antigenfunktionen von Lipoiden handelt. Zu berücksichtigen wird man immerhin auch bei möglichster Isolierung der als Antigensubstrat fungierenden Stoffe haben, daß auch reine Lipoide bei der Prüfung mittels Komplementbindung recht charakteristisch wirken können, wie das ja bei der Wassermannschen Reaktion auf Syphilis trotz einiger beachtenswerter Ausnahmen der Fall ist, ohne Antigene zu sein. In derartigen Fällen muß daher der Immunisierungsversuch mit gereinigten Lipoidstoffen als Stütze der Beweisführung besonders wünschenswert erscheinen. Ob aber die in der Literatur vorhandenen Angaben dieser Art die wünschenswerte Prägnanz der Beweiskraft besitzen, möge an dieser Stelle dahingestellt bleiben. Es sei auf die speziellen, die entsprechenden Gegenstände behandelnden Kapitel des Handbuchs verwiesen.

Von der spezifischen Ambozeptorbindung sind naturgemäß Erscheinungen unspezifischer Adsorption streng zu unterscheiden, wie sie allerdings für die Ambozeptoren in weit geringerem Maße bekannt sind, als für die Komplemente. Immerhin kommen derartige Vorgänge bei den Ambozeptoren auch vor, und hierher gehören wohl die Beobachtungen von Landsteiner und seinen Mitarbeitern (v. Eisler, Stankovic, Reich) u. a. über Antikörperabsorption durch Cholesterin, Lecithin, Eiweißstoffe und Kolloide. Die unspezifische Aufnahmefähigkeit derartiger Stoffe scheint jedoch im allgemeinen nur gering zu sein.

Nach Friedberger & Salecker werden aus unverdünntem Serum durch Kaolin Ambozeptoren überhaupt nicht absorbiert*). Ein Beispiel eines starken, der Spezifität ermangelnden Adsorptionsvermögens für Ambozeptoren hat v. Szily in dem Verhalten osmierter Blutkörperchen kennen gelehrt. Die Adsorptionskraft ist hier bei geeigneter Osmierung eine derartig starke, daß sie unter Umständen eine spezifische Ambozeptorbindung vortäuschen kann, wie das in den Versuchen Cocas tatsächlich der Fall war**). Es ist daher in irgendwie zweifelhaften Fällen von Ambozeptorbindung äußerst empfehlenswert, sich durch Kontrollversuche davon zu überzeugen, ob Spezifität besteht oder nicht. Dazu kommt an erster Stelle entweder der Ersatz des Antigenmaterials durch heterologe oder die Verwendung mehrerer verschiedenartiger Immunsera in Betracht. Derart deutet auch Muir den von ihm erhobenen Befund, daß gelöste und erhitzte

*) Ueber schwache Abnahme der Ambozeptorwirkung bei Filtration durch Kieselgur berichtet Andrejew.

**) Rosenthal diskutiert allerdings in einer jüngst erschienenen Arbeit die freilich lediglich hypothetische Annahme, daß unter dem Einfluß der Osmiumwirkung normalerweise latent vorhandene spezifische Rezeptorgruppen in Aktion treten könnten, betont aber, daß es sich auch dann um andere Apparate handeln muß, als diejenigen, welche die Ambozeptorbindung an normales Blut vermitteln. Maßgebend in letzterer Hinsicht waren einerseits Uebergangsversuche, nach denen das „Ueberspringen" der Ambozeptoren von osmiertem Blut nicht nur auf homologes, sondern auch auf heterologes erfolgt, sowie die Tatsache, daß vorangehende starke Sensibilisierung das Aufnahmevermögen nachträglich osmierter Blutzellen für Ambozeptoren nicht beeinträchtigt. Dazu kommt noch der bereits durch v. Szily festgestellte Umstand, daß bei verschiedenen Graden der Osmierung zunächst eine fortschreitende Abschwächung des Bindungsvermögens statt hat, der erst dann die Steigerung folgt. Muß man nach

Meerschweinchenblutkörperchen eine gewisse Menge von Ochsenblutambozeptoren unwirksam zu machen vermögen, im Sinne einer nichtspezifischen Adsorption und erblickt einen Beweis für den unspezifischen Charakter auch darin, daß die Bindung des Ambozeptors keine Komplementverankerung zur Folge hat*).

3. Die Spezifität der Ambozeptoren.

Wie schon mehrfach erwähnt, dürfen nach EHRLICH & MORGENROTH als spezifisch lediglich die Beziehungen der Ambozeptoren zu den korrespondierenden Rezeptoren gelten. Da die Rezeptoren nun zunächst nicht auf eine bestimmte Tierart beschränkt sind, so ergibt sich ohne weiteres, daß die Ambozeptoren ebenso wie andere Antikörpertypen nicht streng artspezifisch zu sein brauchen. Trotzdem besteht bei der Prüfung verschiedener Blutarten und entsprechender Antisera eine ziemlich weitgehende Artspezifität**).

Ausnahmen erscheinen vornehmlich, wenn es sich um Blutarten nahe verwandter Tierspecies handelt. So konnten bereits EHRLICH & MORGENROTH zeigen, daß ein durch Immunisieren mit Rinderblut erhaltenes Immunserum auch auf Ziegen- und Hammelblut in hohem Grade hämolytisch wirkt, eine von LÜDKE und anderen vielfach bestätigte Tatsache, der mannigfache Analogien, so die von MARSHALL beschriebene hämolytische Wirkung der Menschenblutimmunsera auf Affenblut anzureihen sind. Aus derartigen Befunden darf nicht etwa geschlossen werden, daß z. B. Rinder- und Hammelblut in ihren antigenen Eigenschaften identisch sind. Die Erscheinungen finden vielmehr ihre Erklärung durch eine nur partielle Gemeinschaft der Rezeptoren und der Ambozeptoren im Immunserum, eine Tatsache, für deren Begründung das von EHRLICH & MORGENROTH eingeführte methodische Prinzip der elektiven Adsorption das experimentelle Fundament bedeutet***).

Wird z. B. ein hämolytisches Blutimmunserum, welches durch Immunisieren mit der Blutart A erzeugt worden ist, aber auch auf eine zweite Blutart B wirkt, mit der Blutart A digeriert, so werden sämtliche im Immunserum vorhandenen Ambozeptoren gebunden, weil eben die zur Immunisierung dienende Blutart sämtliche Rezeptoren enthält, für welche die Ambozeptoren des homologen Immunserums die korrespondierenden Antikörper darstellen. Wird da-

---

alledem in der Tat zwischen dem primären und dem der Osmierung folgenden sekundären Bindungsvermögen differenzieren, so dürfte es doch nicht gerade wahrscheinlich erscheinen, daß derselbe Eingriff Rezeptoren zum Verschwinden bringt und in spezifischer Hinsicht gleichsinnige Rezeptortypen (wenn auch verschiedener Avidität) in Erscheinung treten läßt. Vorläufig glauben wir daher auch weiterhin die Wirkung des osmierten Blutes im Sinne einer nichtspezifischen Absorption auffassen zu sollen.

*) Ueber unspezifische Aufnahme von Agglutininen durch Eiweißstoffe etc. haben LANDSTEINER & STANKOVIC berichtet, und besonders aus den Untersuchungen von LANDSTEINER & REICH hat sich ergeben, daß die Agglutinine aus normalen Sera beträchtlich leichter vom Kasein aufgenommen werden, als die homologen Agglutinine der Immunsera.

**) DEUTSCH konnte daher vorschlagen, die hämolytischen Immunsera für die forensische Blutdiagnostik zu verwenden, und wenn auch dieser Weg gerade im Falle der hämolytischen Ambozeptoren aus sekundären Gründen nicht gangbar ist, so haben die Erfahrungen mit den komplementbindenden Antikörpern ebenso wie mit den Präzipitinen doch gezeigt, daß die Artspezifität in weiten Grenzen für die praktische Nutzanwendung ausreicht.

***) Die Pluralität der Ambozeptoren ergibt sich dabei auch aus der völlig regellosen Relation der gegenüber mehreren Blutarten ausgeübten Wirkungen beim Vergleich verschiedener Immunsera (EHRLICH & MORGENROTH, PHILOSOPHOW).

gegen das gleiche Immunserum mit der Blutart B vorbehandelt, so werden zwar die auf B wirkenden Ambozeptoren gebunden, und der nach der Adsorption erhaltene Abguß hat demnach die Wirkung auf B vollständig eingebüßt, er besitzt aber noch einen mehr oder weniger erheblichen Ambozeptorgehalt, der ausschließlich auf die Blutart A wirkt. Das Immunserum hat also durch die Behandlung mit der heterologen Blutart B die für beide Blutarten gemeinsamen Ambozeptoren eingebüßt und ist nunmehr relativ spezifisch für A geworden.

Dieser zuerst von Ehrlich & Morgenroth am Beispiel der Rinder- und Ziegenblutimmunsera durchgeführte und später in zahlreichen Kombinationen immer von neuem bestätigte Grundversuch hat zu der bedeutsamen Konzeption der Pluralität von Rezeptoren und Ambozeptoren geführt. Es besitzt demnach das Protoplasma der roten Blutkörperchen eine große Zahl verschiedenartigster Rezeptorentypen, welchen nach Ehrlich normalerweise die Funktion zukommt, Stoffwechselprodukte und Nahrungsstoffe provisorisch aufzunehmen und sie im Bedarfsfalle abzugeben und demnach die Aufgabe der roten Blutkörperchen als Speicherungszentren zu erfüllen. Daß im Rezeptorenapparat des Blutes auch markante individuelle Variationen bestehen, ergibt sich bereits aus den schon erwähnten Studien über Isolysine und Isoagglutinine, bei denen es sich auch äußerlich um besonders ausgeprägte Grade von Spezifität handelt, deren Wirkung aber immerhin auch auf das Blut verwandter Tiere übergreift (z. B. Ziegenblutisolysine auf Hammelblut)*).

Ueber zeitliche Schwankungen im Verhalten des Rezeptorenapparates der Blutkörperchen bei demselben Individuum haben Ehrlich & Morgenroth berichtet (Empfindlichkeit gegenüber Isolysinen). Hierher gehört auch die von Kossel, Camus & Gley, Tschistovitsch beschriebene Beobachtung, nach welcher die Blutkörperchen im Laufe der Immunisierung mit Aalserum unempfindlich gegenüber dessen Wirkung werden können, übrigens ein Ausnahmefall, für dessen Deutung Ehrlich die Möglichkeit einer Inaktivitätsatrophie der Rezeptoren in Betracht gezogen hat, unter der Annahme, daß die entstehenden Antikörper die Stoffwechselprodukte, welche normalerweise von den entsprechenden Rezeptoren verankert werden, an sich reißen.

Daß den Veränderungen der Empfindlichkeit parallele Schwankungen des Rezeptorenapparates entsprechen, ergibt sich experimentell aus den Bindungsversuchen. Es ist jedoch hier nicht der Ort, die zahlreichen Erfahrungen dieser Art zu erörtern; verwiesen sei nur auf die hämolytische Wirkung des Aalserums, bei welcher Jacoby für die im Verlaufe der Immunisierung eintretenden Veränderungen der Blutkörperchen einen engen Parallelismus zwischen Giftverbrauch und Giftempfindlichkeit feststellen konnte**).

Wenn es bereits nicht überraschen kann, daß die Rezeptoren nicht auf eine bestimmte Tierart beschränkt sind, so kann es noch weniger wunder nehmen, daß innerhalb des Organismus die Verteilung der Rezeptoren in weitgehendem Maße von der anatomischen Gliederung unabhängig ist. Es ist bereits erwähnt worden, daß auch das Blutserum und der Harn zum Teil die gleichen Rezeptoren wie die Erythro-

*) Von besonderem Interesse für die Kenntnis der individuellen Differenzen des Rezeptorenapparates sind die Arbeiten von Ehrlich & Morgenroth, Landsteiner, v. Dungern & Hirschfeld, Todd & White über Isolysine und Isoantikörper. Ueber Differenzierung von Blutkörperchentypen und über Verwandtschaftsbeziehungen vgl. insbesondere v. Dungern & Hirschfeld, Todd & White. Ueber Differenzierung von Isoambozeptoren durch elektive Bindung vgl. Todd & White, Grafe & Graham.

**) Ueber unspezifische Resistenzerhöhung der Blutkörperchen bei der Immunisierung, auch bei Phenylhydrazinwirkung (Pachydermie) vgl. Gay, Sattler, Rosenthal u. a.

cyten enthalten. Daß aber auch wohl in den meisten homologen Organzellen Blutrezeptoren bestehen, ist durch zahlreiche Erfahrungen bekannt. Es sei nur an die älteren Untersuchungen v. DUNGERNS, METSCHNIKOFFS, MOXTERS, MEYERS und ASCHOFFS u. a. erinnert, aus denen sich ergeben hat, daß auch nach Vorbehandlung von Tieren mit Flimmerepithelien, Milch, Spermatozoen hämolytische Antikörper entstehen*). (Vgl. hierzu auch LÜDKE, MICHAELIS & FLEISCHMANN u. a.) Trotz der sich hieraus ergebenden Rezeptorengemeinschaft zwischen Blut- und Organzellen besteht aber auch hier keineswegs etwa eine Identität des Rezeptorenapparates. Maßgebend hierfür war wiederum die Anwendung des Prinzips der elektiven Absorption, indem sich hierbei bereits aus den älteren Arbeiten der genannten Autoren, sowie auch besonders aus derjenigen von MICHAELIS & FLEISCHMANN als allgemeine Gesetzmäßigkeit ergeben hat, daß die hämolytischen Ambozeptoren der durch Blutinjektion gewonnenen Immunsera zwar durch rote Blutkörperchen vollständig, durch Organzellen aber nur partiell gebunden werden, während die durch Organzellenimmunisierung erhaltenen Antisera sowohl durch Erythrocyten als auch durch die entsprechenden Organzellen ihres Ambozeptorgehaltes beraubt werden können**).

Eine sehr detaillierte Analyse der Beziehungen der in Organzell- und Blutimmunseris enthaltenen hämolytischen Ambozeptoren unter Berücksichtigung der neueren Kenntnisse verdanken wir den Arbeiten von MORGENROTH & ROSENTHAL, über welche in dieser Hinsicht bereits in dem vorangehenden Abschnitt wesentlich berichtet wurde. In bezug auf die Spezifitätsfrage bestätigen jedenfalls auch diese Untersuchungen die hier vertretenen Gesichtspunkte, und sie berücksichtigen dabei noch den weiteren wichtigen Faktor der Avidität. Von besonderem Interesse ist dabei auch die von ROSENTHAL hervorgehobene Tatsache, daß die durch Immunisieren mit Widderspermatozoen erhaltenen Antisera hämolytische Ambozeptoren für Hammelblut, aber nicht für Rinderblut enthalten, während durch Immunisierung mit Hammelblut hämolytische Ambozeptoren für beide Blutarten gewonnen werden. Auch hier also ein Ausdruck für eine Rezeptorendifferenzierung unter den verschiedenen Zelltypen desselben Organismus bei einer partiellen Rezeptorengemeinschaft.

Während bei der Untersuchung der roten Blutkörperchen verschiedener Tierarten sich im allgemeinen, abgesehen von dem Verhalten bei nahestehenden Species, eine recht weitgehende Differenzierung des Rezeptorenapparates ergibt, haben neuere Erfahrungen gezeigt, daß bei dem Vergleich von Blut- und Organzellen auch bei recht entfernt stehenden Tierarten Rezeptorengemeinschaften höheren Grades bestehen, wie man sie früher wohl nicht vermutete. Wenn wir uns dabei, wie es dem Gegenstand dieses Kapitels entspricht, auf die hämo-

*) Daß ebenso wie im Serum auch in den anderen Zellbestandteilen des Blutes gleiche Rezeptoren, wie in den roten Blutkörperchen vorkommen können, sei nebenbei erwähnt. Ueber die Wirkung hämolytischer Sera auf Blutplättchen vgl. STSCHASTNYI.

**) Andererseits restiert beim Digerieren eines Leberzellenantiserums mit Erythrocyten, wie MICHAELIS & FLEISCHMANN gezeigt haben, eine nur auf Leberzellen wirkende Antikörperfraktion. Verwiesen sei auch auf die Angabe von MICHAELIS & FLEISCHMANN, daß den hämolytischen Ambozeptoren der Leberzellenantisera eine größere Thermolabilität und eine langsamere Wirkung zukommt, als denjenigen der Blutimmunsera.

lytischen Antikörper beschränken, und von einigen schwer zu beurteilenden Angaben (so berichten Frouin, sowie Frouin & Lisbonne über die Bildung von Hämolysinen für Hammel-, Hundeblut und andere Blutarten nach Injektion von Acetonextrakten aus Eigelb) absehen, so sind in dieser Hinsicht neben den bereits hierher gehöriges Material liefernden Arbeiten von v. Dungern & Hirschfeld, Brockmann die jüngst mitgeteilten Immunisierungsversuche Forssmans wegen ihres quantitativ überraschenden Charakters von besonderem Interesse. Forssman hat nämlich durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Meerschweinchenorganemulsionen hämolytische Ambozeptoren, welche auf Hammelblut wirken, erhalten, und zwar in solcher Stärke, daß die derart gewonnenen Antisera, besonders die durch Meerschweinchennierenimmunisierung erhaltenen, den gewöhnlichen Hammelblutimmunsera an Wirkung zum Teil nicht nachstehen, eine Tatsache, die Herr Dr. Orudschiew in meinem Laboratorium vollkommen bestätigen konnte. Auch diese durch Injektion von Meerschweinchenorganen gewonnenen Immunsera unterscheiden sich ebenso, wie die von Rosenthal durch Immunisieren mit homologen Spermatozoen erhaltenen, von den Hammelblutimmunsera dadurch, daß sie bei intensiver Wirkung auf Hammelblut jeglicher hämolytischen Funktion gegenüber Rinderblut entbehren. Ebensowenig wirken diese Antisera auf Schweineblut (Forssman) und auf Pferdeblut (Orudschiew). Von besonderem Interesse ist, daß, wie bereits Forssman gezeigt hat, Hämolysine für Meerschweinchenblut, wenn überhaupt, so nur in geringem Grade nach der Immunisierung mit Meerschweinchenorganen entstehen. Es ergibt sich also die bemerkenswerte Tatsache, daß die Meerschweinchenorgane, und zwar vornehmlich Nieren- und Nebennieren, Hammelblutrezeptoren in erheblicher Menge besitzen, dagegen nur in geringem Maße Meerschweinchenblutrezeptoren.

Was die Verbreitung der lysinogenen Hammelblutrezeptoren im Meerschweinchenorganismus anlangt, so befinden sie sich nach den Angaben Forssmans außer an Nieren und Nebennieren auch in der Leber, Hoden und Gehirn. Nach Untersuchungen von Orudschiew glaube ich schließen zu dürfen, daß auch das Meerschweinchenserum im Gegensatz zu den Blutkörperchen über eine gewisse Menge gleichartiger Rezeptoren verfügt. Denn es ist in einer Reihe von Versuchen gelungen, durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Meerschweinchenserum eine deutliche Steigerung der hämolytischen Wirkung gegenüber Hammelblut zu erzielen, die zwar nicht an die Intensität der durch Meerschweinchennieren und -Nebennieren gewonnenen Antisera heranreicht, aber doch außerhalb der normalen Variationsbreite liegt. Nach den Untersuchungen Forssmans hat auch die Einverleibung von Pferde- und Katzennieren, nicht aber diejenige von Ratten- und Ochsennieren Bildung von Hammelbluthämolysin zur Folge*).

Wenn man die besprochenen Ergebnisse übersieht und die Lehre von den Rezeptoren, insbesondere von ihrer Pluralität, berücksichtigt, so lassen sich von vornherein die spezifischen Beziehungen zwischen den Antikörpern und Antigenen ableiten. Die Meerschweinchenorgane besitzen offenbar einen Teil der dem Hammelblut eigentümlichen Rezeptoren. Es fehlen ihnen aber bereits die Rinderblut-

*) Orudschiew hat auch Kaninchen mit Kaninchennieren und — ebenso wie bereits Forssman mit negativem Ergebnis — Meerschweinchen mit Meerschweinchennieren (resp. Lebern) vorbehandelt, ohne aber die Bildung hämolytischer Hammelblutambozeptoren nachweisen zu können; ebenso wenig gelang dieser Nachweis bei der Immunisierung von Meerschweinchen mit Kaninchenorganen.

rezeptoren, welche teilweise auch den Hammelblutkörperchen zukommen. Da wir ferner wissen, daß auch durch Rinderblutinjektionen Hammelbluthämolysine gebildet werden, so ergibt sich ohne weiteres, daß die durch Meerschweinchenorgane erhaltenen Hammelbluthämolysine nur einen Teil der Ambozeptortypen enthalten können, welche das Hammelblutimmunserum konstituieren.

Dem entsprechen durchaus die Ergebnisse der von Forssman mit Meerschweinchennieren erhaltenen Bindungsversuche. Danach werden, wie nicht anders zu erwarten, die hämolytischen Ambozeptoren der Meerschweinchenorganantisera sowohl durch Hammelblut als auch durch Meerschweinchenniere spezifisch gebunden. Dagegen werden die Hammelblutambozeptoren der Hammelblutimmunsera zwar durch Hammelblut vollständig aufgenommen, durch Meerschweinchenniere aber nur partiell in wechselndem Maße absorbiert, ein Ausdruck dafür, daß das Hammelblut eben noch andere Rezeptoren enthält als die Meerschweinchenniere. Ebenso hat Forssman gezeigt, daß die Rinderblutambozeptoren des Rinderblutimmunserums durch Meerschweinchenniere nicht gebunden werden, eine Angabe, die Orudschiew dahin erweitern konnte, daß auch die auf Hammelblut wirkende Quote des Rinderblutimmunserums durch Meerschweinchenorganemulsion keine Einbuße erfährt.

Wenn allerdings Forssman aus Versuchen, in denen die Aufnahmefähigkeit von Hammelblutkörperchen, welche einerseits mit Hammelblutimmunserum, andererseits mit Meerschweinchenorganimmunserum beladen waren, gegenüber den beiden Immunserumtypen geprüft wurde, schließt, daß die beiden Hämolysine von denselben Rezeptoren fixiert werden, so wird man sich dieser Folgerung doch nur teilweise anschließen dürfen. Es ist zwar klar, daß die Hammelblutkörperchen über alle Rezeptorentypen verfügen, welche für die lysinogene Funktion der Organe verantwortlich zu machen sind, man muß aber außerdem ihnen noch Partialrezeptoren vindizieren, welche den Organen fehlen. Demnach ist zu erwarten, daß bei vollständiger Absättigung der Blutkörperchen mit Organimmunserum noch Rezeptoren frei bleiben, welche ausschließlich aus Blutimmunserum Ambozeptoren aufzunehmen imstande sind. Ueber die Diskussion der Versuche Forssmans vgl. die in der Zeitschrift für Immunitätsforschung erscheinende Arbeit von Orudschiew.

Im Gegensatz zu den Bindungsversuchen mit Nierenemulsionen hat Forssman eine Bindung von Ambozeptoren der Organimmunsera durch Meerschweinchenleber in einer Reihe von Fällen nicht nachweisen können, ein Befund, aus dem der Autor später noch zu besprechende weittragende Schlußfolgerungen zieht. Indessen haben die Untersuchungen von Orudschiew auch bei der Bindung an Meerschweinchenleberzellen konstant positive Resultate ergeben, wenn auch das Bindungsvermögen der Leberzellen sich regelmäßig — übrigens in Uebereinstimmung mit der geringeren lysinogenen Kraft — von geringerer Stärke erwies als dasjenige der Nieren.

Bei den Untersuchungen Orudschiews wurden übrigens ebenso, wie in denjenigen Forssmans Kontrollversuche, welche die Spezifität des Bindungsvorgangs dartun, eingehend berücksichtigt, da man immerhin, wie dies bereits Forssman hervorhebt, an eine unspezifische Adsorption von Ambozeptoren durch Organzellen denken kann. Die Bindungsversuche Orudschiews stehen zum Teil auch in Uebereinstimmung mit denjenigen von Morgenroth & Rosenthal. Diese Autoren haben bereits über Bindung hämolytischer Ambozeptoren der Blutimmunsera an Meerschweinchenleberzellen berichtet, allerdings auch Bindung an Kaninchenleberzellen eintreten sehen. Indes fehlen in den Versuchen Morgenroths & Rosenthals Beweise für eine Spezifität des Bindungsvorgangs, und die Autoren lassen daher die Frage offen, ob etwa in ihren Versuchen ein unspezifischer adsorptiver Prozeß vorliegt. Der Uebergang der durch die Organzellen gebundenen Ambozeptoren der Blutimmunsera auf rote Blutkörperchen erwies sich in den Versuchen Morgenroths & Rosenthals als ein sehr leichter.

Wenn man das gesamte Material überblickt, so ergibt sich jedenfalls überall die Spezifität der Ambozeptorwirkung, wofern man nur

der Betrachtung im Sinne Ehrlichs die strukturchemischen Beziehungen von Rezeptoren und Ambozeptoren zugrunde legt*).

Ebenso wie die Immunambozeptoren sind auch die Ambozeptoren der Normalsera spezifisch. Die Verhältnisse liegen hier nur insofern etwas komplizierter, als es sich um Gemische der verschiedensten Ambozeptortypen handelt, während im Immunserum einige Ambozeptorfraktionen eine exzessive Steigerung erfahren haben. Allerdings haben Landsteiner und seine Mitarbeiter, insbesondere auf Grund von Untersuchungen an Hämagglutininen, die Immunkörper durch größere Spezifität von den normalen Antikörpern prinzipiell abgrenzen zu müssen geglaubt**).

Von vorneherein liegen naturgemäß die Verhältnisse bei den Hämagglutininen ebenso wie bei den hämolytischen Ambozeptoren, und Malkoff hat durch Heranziehung des Prinzips der elektiven Adsorption im normalen Blutserum Hämagglutinine voneinander differenziert. Andererseits hat Landsteiner in Gemeinschaft mit seinen Mitarbeitern Sturli, Reich und anderen das Verfahren der Abspaltung gebundener Agglutinine durch Erwärmen angewandt und dabei gefunden, daß die derart erhaltenen Agglutininlösungen zwar gewöhnlich auf die bei der Agglutininbindung benutzte Blutart besonders stark, daneben aber auch auf sehr viele andere Blutarten wirken können: Landsteiner & Reich haben daraus geschlossen, daß „die Agglutinine des normalen Serums ein Gemenge von Substanzen darstellen", und daß „jedes einzelne Agglutinin des Normalserums Affinität für eine sehr große Zahl von Blutarten hat, und zwar eine Affinität verschiedener Grade bis zu so geringen, daß sie beim Versuch unter gewöhnlichen Bedingungen untermerklich sind". Diese Definition dürfte sich aber nicht so wesentlich von dem Begriff der Rezeptorenspezifität entfernen, daß man von einem direkten Gegensatz und von einer Nichtspezifität der Normalagglutinine des Serums sprechen könnte. Denn wenn die Affinitätsunterschiede immerhin so sehr erhebliche sind, und wenn man das mehr oder weniger weitgehende Uebergreifen der Rezeptoren unter den Tierarten in Betracht zieht, so kann man wohl ohne weiteres auch auf Grund der Versuche Landsteiners & Reichs von einer Spezifität der einzelnen Komponenten, welche das Substanzgemenge konstituieren, sprechen. Es bedeutet auch meines Erachtens keinen tiefgreifenden Gegensatz, wenn Landsteiner demgegenüber darauf hinweist, „daß zwar Komponenten geringer Spezifität, nicht aber in hohem Grade spezifische Komponenten im normalen Serum experimentell nachweisbar sind". Man darf wohl erwarten, daß durch die einseitige Produktion gewisser Agglutinintypen infolge der Immunisierung eine größere Spezifität der Erscheinungsformen bedingt wird. Dabei muß man noch berücksichtigen, daß nach Landsteiner die Agglutininverbindungen der Immunsera erheblich stabiler und schwerer spaltbar sind als diejenigen der Normalsera. Aber auch aus diesem unterschiedlichen Verhalten der Normal- und Immunagglutinine darf man um so weniger auf eine prinzipielle Differenz schließen, als ja die Aviditätsstudien Müllers erhebliche Aviditätsunterschiede im Verlaufe der Immunisierung ergeben haben, so daß also auch hier der Uebergang von normalen zu Immunantikörpern nur als ein quantitativer erscheint.

Bei dem für die Ambozeptorwirkung wie für die Antikörperwirkung überhaupt charakteristischen spezifischen Gepräge hat sich die von Ehrlich inaugurierte strukturchemische Betrachtungsweise als ein Prinzip erwiesen, welches die bekannten Erscheinungen von

*) Was die künstliche Veränderung des Rezeptorenapparats durch physikalisch-chemische Einflüsse anlangt, so liegen für die roten Blutkörperchen kaum wesentliche Erfahrungen vor. Erinnert sei an die schon erwähnten Angaben von Olivi über das Verhalten abgekühlter Blutkörperchen, sowie v. Dungerns & Cocas über osmierte Blutkörperchen. Bemerkenswerter erscheinen in dieser Hinsicht die von Landsteiner & Prasek erhobenen Befunde über die Zustandsspezifität der erhitzten Stromata.

**) Verwiesen sei auf die Arbeiten von Mayer & Schäffer über Deutungsversuche der Spezifität der Ambozeptoren.

einheitlichen Gesichtspunkten zu ordnen erlaubt und den Fortschritten der Forschung ein heuristischer Wegweiser gewesen ist. Zum Ausdruck gelangen diese Anschauungen in der Begriffsbestimmung der Rezeptoren als der die spezifische Konfiguration der Antigene konstituierenden Elemente und in der Deutung der Spezifität im Sinne der spezifischen Beziehungen zwischen Rezeptoren und Antikörpern.

Auf die Unzulänglichkeit der zahlenmäßig-mathematischen Betrachtungsweise, wie sie für die hier sich abspielenden Reaktionen, insbesondere durch Arrhenius & Madsen inauguriert wurde, ist bereits kurz hingewiesen worden. Es liegt nicht in dem Rahmen dieser Abhandlung, im einzelnen auf dieses Gebiet näher einzugehen. Auch kann auf eine Besprechung der zahlreichen Versuche, die bei den Antikörperreaktionen beobachteten Erscheinungen auf die kolloidale Natur der reagierenden Stoffe zurückzuführen, um so eher verzichtet werden, als ein besonderes Kapitel dieses Handbuches die Beziehungen der Kolloide zur Immunitätslehre behandelt, auf das hier ausdrücklich verwiesen sei (cf. insbesondere Landsteiner, Traube). Wenn man auch dem kolloidalen Zustand der interferierenden Stoffe eine Rolle bei den Reaktionen zuspricht, so wird man jedenfalls die sich auf kolloidchemischer Basis ergebenden Konsequenzen nicht überschätzen dürfen. Gerade für die hier interessierenden Erscheinungen der Antikörperbindung und ihrer Spezifität erscheint durch die der Kolloidchemie entlehnte Betrachtungsweise vorläufig wenig gewonnen, und die strukturchemische Auffassung Ehrlichs wird hier sicherlich dem gesamten Tatsachenmaterial weit besser gerecht, wie denn auch solche Autoren, welche den kolloidalen Charakter der Reaktionen in den Vordergrund stellen, zur Erklärung der Spezifität der chemischen Konstitution und den aus ihr resultierenden Affinitäten eine bedeutsame Rolle zuschreiben.

4. Die Beziehungen zwischen Ambozeptorbindungs- und Immunisierungsvermögen.

Für die aus den Prinzipien der Seitenkettentheorie sich ergebende Identität der lysinogenen und ambozeptorbindenden Bestandteile der roten Blutkörperchen hat zuerst v. Dungern den experimentellen Beweis erbracht. v. Dungern hat nämlich gezeigt, daß Blutkörperchen, welche mit einer reichlichen Ambozeptormenge behandelt sind, die Fähigkeit verloren haben, bei der Einführung in einen fremdartigen Organismus die Bildung von hämolytischen Ambozeptoren hervorzurufen.

Die Beweiskraft dieses Experimentum crucis wird natürlich in keiner Weise dadurch erschüttert, daß, wie Sachs gezeigt hat, die Immunisierung mit ambozeptorbeladenen Blutkörperchen nicht immer ein negatives Resultat ergibt. Die Gründe hierfür sind vielmehr einerseits durch die Grenzen der Methodik, andererseits durch die Möglichkeit der Interferenz eines Wechselspiels der Aviditäten gegeben. In ersterer Hinsicht ist zu sagen, daß selbst beim Freibleiben der Ambozeptoren keine Gewähr für eine vollständige Rezeptorabsättigung besteht, da die Bindungskapazität der roten Blutkörperchen mit der dargebotenen Antikörpermenge steigt (Eisenberg & Volk, Ehrlich & Morgenroth und andere). Dabei ist noch das Freiwerden von Rezeptoren bei der Lyse in vivo zu berücksichtigen (v. Dungern) und die Möglichkeit, daß die Blutkörperchen Rezeptoren besitzen, welche in dem zum Absättigen benutzten Immunserum entsprechende Ambozeptoren nicht vorfinden, für welche aber im Organismus des zu immunisierenden Individuums korrespondierende Rezeptoren vorhanden sind. Was andererseits die Avidität anlangt, so kann offenbar durch eine höhere Avidität der mit den Ambozeptoren identischen Gewebsrezeptoren eine Sprengung der Rezeptor-Ambozeptorverbindung erfolgen.

Gegenüber einem so stringenten Beweis für die Identität zwischen Ambozeptorbindungs- und Immunisierungsvermögen oder wenigstens für die innigen Beziehungen, welche zwischen den beiden Funktionen

der roten Blutkörperchen bestehen, müssen Befunde, welche gegen einen derartigen Zusammenhang zu sprechen scheinen, zu besonders vorsichtiger Deutung mahnen. Zwar sind auch, wenn man auf den Prinzipien der Seitenkettentheorie fußt, sehr wohl Antigenmodifikationen denkbar, welche noch Bindungsvermögen besitzen, aber ihr Immunisierungsvermögen mehr oder weniger eingebüßt haben. Denn die Seitenkettentheorie postuliert zwar als primäre Ursache der Antikörperentstehung die spezifische Verankerung der haptophoren Gruppe, läßt aber die Annahme sekundärer Momente, welche das außerordentliche Maß des Neubildungs- und Sekretionsvorganges erklären, zu (Ehrlich & Morgenroth, Pfeiffer, Wassermann), mag man diese nicht näher zu analysierenden Faktoren als Ictus immunisatorius (Ehrlich & Morgenroth) oder als Bindungsreiz (Wassermann) bezeichnen. Mit Recht hat daher Coca aus Versuchen, in denen sich osmierte Erythrocyten ambozeptorbindend, aber nicht immunisierend erwiesen, lediglich geschlossen, daß „die Fähigkeit der protoplasmatischen Substanzen, spezifisch gewonnene Antikörper zu binden, nicht immer ausreicht, um ihnen die Eigenschaften der Antigene zu verleihen". Daß indessen die Versuche mit osmiertem Blut nicht einmal zu dieser Auffassung Anlaß geben, zeigte v. Szily (cf. auch Busson). Nach dessen Untersuchungen beruht nämlich die Antiambozeptorwirkung der in geeigneter Weise osmierten Blutkörperchen auf einem der Spezifität ermangelnden Adsorptionsvermögen, welches unter Einwirkung der Osmiumsäure entsteht. Das nähere Studium der Osmiumsäurewirkung hat v. Szily gerade zur Feststellung eines engen Parallelismus zwischen Ambozeptorbindungs- und Immunisierungsvermögen geführt und gezeigt, daß bei geringen Osmierungsgraden eine sehr erhebliche Abnahme des spezifischen Ambozeptorbindungsvermögens erfolgt, während starke Osmierung das Auftreten der unspezifischen Adsorptionskraft zur Folge hat*). Die derart als berechtigt erwiesenen Bedenken gegenüber einer Deutung von Antiambozeptorwirkungen beim Fehlen des Immunisierungsvermögens im Sinne einer spezifischen Bindung dürften auch bei der Betrachtung von Versuchen angebracht erscheinen, welche Forssman mitgeteilt hat, und nach denen Blutkörperchenstromata, welche in der tierischen Bauchhöhle in Kollodiumkapseln eingeschlossen waren, in einigen Fällen die Ambozeptorwirkung aufhoben, ohne immunisierend zu wirken.

Da bereits nach den vorangehenden Ausführungen dieser Versuch einer Beweiskraft im Sinne einer Differenzierung von Ambozeptorbindungs- und Immunisierungsvermögen entbehrt, sei von einer weiteren Diskussion hier abgesehen unter Hinweis auf die Arbeiten von v. Liebermann, Sachs, Ehrlich & Sachs, Bang & Forssman, Forssman.

Bang & Forssman haben aber auch auf andere Weise die Identität von ambozeptorbindender und ambozeptorbildender Gruppe zu bestreiten gesucht, indem sie über Versuche berichteten, in denen sie mit Stoffen immunisieren konnten, ohne daß ihnen der Nachweis eines Ambozeptorbindungsvermögens gelang. Auch die hierher gehörigen Versuche der Autoren entbehren der Beweiskraft in dem gewollten Sinne.

*) Rosenthal, der gleichfalls zu einer Bestätigung der Angaben von Szilys gelangt ist, glaubt die Möglichkeit diskutieren zu können, daß es sich dabei um das Manifestwerden vorher latenter Rezeptorfunktionen durch Osmiumsäurewirkung handelte (cf. hierzu an früherer Stelle).

Es sei daher von der Frage, ob die Immunisierung unter Umständen eine empfindlichere Reaktion für den Rezeptorennachweis sein kann, als die Ambozeptorbindung, vollständig abgesehen. Jedenfalls darf man wohl die Beziehungen zwischen Ambozeptorbindungs- und Immunisierungsvermögen nicht rein quantitativ betrachten. Es kann sich sehr wohl um Differenzen der Avidität handeln, derart, daß im Reagenzglase eine Reaktion nicht mehr zustande kommt, resp. nicht mehr nachgewiesen werden kann, während in vivo noch Verankerung erfolgt. Außerdem ist die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß Rezeptoren im Reagenzglas den Ambozeptoren gar nicht zugängig sind, im Organismus aber eine „Aufschließung" erfahren und derart zur Wirkung gelaängen.

Von besonderer Bedeutung für die hier erörterten Fragen sind aber offenbar die neueren Untersuchungen von Landsteiner & Prašek, welche zeigen, daß gekochte Stromata die Antikörper aus Immunseris, welche durch Injektion von gekochten Stromata erhalten werden, weit besser binden als diejenigen aus Immunsera, zu deren Herstellung unveränderte Stromata gedient haben. Berücksichtigt man dies, so kann den von Bang & Forssman angeführten Versuchen über Immunisierung ohne Ambozeptorbindung die von den Autoren gewollte Beweiskraft nicht zugesprochen werden. Es handelt sich hier zunächst um die Angaben der Autoren, nach denen Aetherextrakte aus roten Blutkörperchen immunisierend wirken, ohne Ambozeptor zu binden. Die hierher gehörigen Versuche haben einerseits in bezug auf die Technik und Methodik der Ambozeptorbindung, andererseits wegen des minimalen Immunisierungseffektes so breite Angriffsflächen dargeboten, daß sie als Beweismittel zur Differenzierung der beiden Funktionen unhaltbar erscheinen müssen (vgl. hierzu Sachs, v. Liebermann, Landsteiner, Landsteiner & Prašek, cf. auch die Diskussion zwischen Bang & Forssman einerseits, Ehrlich & Sachs andererseits). Das gleiche gilt von den Versuchen Bangs & Forssmans über das Verhalten erhitzter Stromata. Ihrer Angabe, daß die ambozeptorbindende Substanz der Stromata durch kurzes Kochen ganz und gar zerstört wird, widersprechen die Befunde von Muir & Ferguson, sowie von Landsteiner & Prašek, welche nach viel länger dauerndem Kochen noch erhebliche Mengen ambozeptorbindender Substanz, zum mindesten (Landsteiner & Prašek) in einem Teil der Versuche nachweisen konnten. Das Bindungsvermögen kann zudem, wie Landsteiner & Prašek gezeigt haben, bei Verwendung derselben Probe gekochter Stromata sehr variieren, je nachdem man das eine oder das andere Immunserum vorlegt. Das ist wohl verständlich, wenn man die verschiedenartige Zusammensetzung verschiedener Immunsera aus Partialambozeptoren resp. ihre verschiedene Avidität berücksichtigt. In schlagender Weise sprechen zudem die Versuche von Landsteiner & Prašek, nach denen die Antikörper, welche bei der Immunisierung mit erhitzten Stromata entstehen, von erhitzten Stromata ebensogut gebunden werden, wie von nativen. Wenn demnach Bang & Forssman mit erhitzten Stromata, deren Rezeptorennachweis ihnen in vitro nicht gelang, Hämolysine (übrigens auch hier von sehr geringer Wirkung) erzeugt haben, so ist dieser Versuch für die Beurteilung der ganzen Frage völlig belanglos, da der Ambozeptorbindungsversuch mit homologen Immunstoffen fehlt. Berücksichtigt man aber diesen Umstand,

„so zeigt sich in sehr klarer Weise, daß erhitzte Stromata nicht nur immunisieren, sondern auch Lysin und Agglutinin fixieren“ (Landsteiner & Prašek).

In neuerer Zeit sind von Forssman wiederum Versuchsergebnisse mitgeteilt worden, denen eine wesentliche Bedeutung für die hier erörterte Frage zugeschrieben wird. Forssman hat, wie bereits erwähnt, durch Injektion von Meerschweinchenorganen bei Kaninchen Hammelbluthämolysine erzeugen können. Während nun die Meerschweinchennieren regelmäßig auch Ambozeptorbindungsvermögen aufwiesen und damit den Forderungen der Seitenkettentheorie durchaus entsprachen, fand Forssman „nicht selten“ Meerschweinchenlebern, welche Hämolysinbildung hervorriefen, mit denen aber der Nachweis des Ambozeptorbindungsvermögens nicht gelang.

Bei den nicht konstanten Befunden kann man zunächst an die Möglichkeit denken, daß Differenzen im Rezeptorenapparat der verschiedenen Meerschweinchenlebern das wechselnde Ergebnis veranlaßt haben, und es würden sich dann auch hier ganz ähnliche Annahmen ergeben, wie sie von Landsteiner & Prasek für die erhitzten Stromata als zutreffend erwiesen wurden. Dem widerspricht es auch nicht, wenn Forssman mit der gleichen Leberemulsion, deren Rezeptoren er in vitro nicht nachweisen konnte, in vivo Hämolysinbildung erhielt; denn um den genannten Einwand auszuschließen, müßten eben die so erhaltenen hämolytischen Ambozeptoren der gleichen Leberemulsion zur Bindung vorgelegt werden. Es ist offenbar auch nicht gleichgültig, ob zu den Bindungsversuchen Nierenimmunsera oder Leberimmunsera herangezogen werden, da Forssman selbst gefunden hat, daß bei den positiven Bindungsversuchen die Abnahme des Ambozeptorgehalts am stärksten war, wenn auf die Leberemulsion Antisera einwirkten, welche ausschließlich durch Leberimmunisierung gewonnen waren, im Gegensatz zu dem Verhalten der Nierenimmunsera*).

Die Frage, ob in den negativ ausgefallenen Bindungsversuchen Forssmans die den dargebotenen Ambozeptoren korrespondierenden Rezeptoren fehlten, oder ob sie zwar vorhanden waren, aber dem Nachweis entgingen, ist schwer zu entscheiden. Immerhin dürften Momente in Betracht kommen, welche den Rezeptornachweis vereiteln können. Zunächst hat Forssman den zerkleinerten Organbrei in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und das resultierende Filtrat für die Bindungsversuche benutzt. Wenn dann die nach dem Zentrifugieren der Gemische von Meerschweinchenleber und Immunserum erhaltenen Abgüsse auf freien Ambozeptor geprüft wurden, so konnten in der Abgußflüssigkeit immerhin Rezeptor-Ambozeptorkomplexe vorhanden sein, und die Ambozeptoren dann dank einer höheren Avidität der Blutkörperchenrezeptoren auf letztere übergehen. Dazu kommt aber noch, daß die Beschaffenheit des Milieus und bei eiweißhaltigem Medium auch die Konzentration unter Umständen einen hemmenden Einfluß auf die Ambozeptorbindung ausüben können (vgl. Ungermann & Kandiba). Es ist daher von vornherein zu erwarten, daß die Verhältnisse für den

*) Allerdings scheint es Forssman wahrscheinlich, daß hierbei ein Mitreißen durch Organpräzipitinogene eine Rolle spielen könnte, wenngleich er selbst beim Zufügen anderer Antikörper zu der Mischung von Leberemulsion mit homologem Antiserum eine Abnahme der derart zugefügten Antikörper nicht beobachten konnte. Forssman weist dabei auf Befunde von v. Eisler & Tsuru hin, nach denen bei der Abnahme von Antikörpern infolge von Präzipitation eine Spezifität vorgetäuscht werden könnte. Indes dürfte die Versuchsanordnung, um welche es sich bei Forssman handelt, mit denjenigen Versuchen, in welchen über den Zusammenhang zwischen Immunkörpern und Präzipitinogenen berichtet wird, schwerlich verglichen werden können. Denn in letzteren Fällen handelt es sich ja um Präzipitationswirkungen solcher Antisera, welche gegen das Präzipitinogen des die Immunkörper enthaltenden Serums gerichtet sind. Nun wissen wir (vergl. an späterer Stelle), daß die Ambozeptoren allerdings allem Anschein nach auch als Eiweißantigen fungieren können. Bei Forssman ist das Präzipitinogen aber in der Leberemulsion gelegen und wenn hierbei Organpräzipitine in den betreffenden Antiseris eine Rolle spielen, so kann doch deren Bindung auf diejenigen der hämolytischen Ambozeptoren keinen Einfluß ausüben, wenn man nicht gerade eine Identität beider Antikörper annehmen will.

Nachweis der Ambozeptorbindung durch Organzellen günstiger liegen, wenn die Organemulsionen durch Zentrifugieren und wiederholtes Waschen des Sedimentes mit physiologischer Kochsalzlösung von den gelösten Organbestandteilen befreit werden. Mit derart hergestellten Organsuspensionen haben bereits Morgenroth & Rosenthal unabhängig von Forssman den Nachweis führen können, daß Meerschweinchenleberzellen Ziegenambozeptoren (von Kaninchen) zu binden vermögen, was in guter Uebereinstimmung damit steht, daß nach Orudschiew bei der Immunisierung mit Meerschweinchenlebern (und Nieren) auch Ziegenbluthämolysine außer Hammelbluthämolysinen entstehen.

Orudschiew ist aber auch unter Verwendung der durch Meerschweinchenorganimmunisierung erhaltenen Immunsera und der nach Morgenroth & Rosenthal hergestellten Organsuspensionen regelmäßig der Nachweis gelungen, daß Meerschweinchenlebern die Hammelblutambazeptoren der Meerschweinchenorganimmunsera zu binden vermögen. Allerdings ist die Bindungskraft erheblich geringer als diejenige der Meerschweinchennieren, ein Verhältnis, das aber dem lysinogenen Vermögen durchaus entspricht. Wenn man daher wohl als Regel annehmen darf, daß auch die Meerschweinchenlebern über ambozeptorbindende Rezeptoren verfügen, und sich demnach die Befunde von Forssman als Ausnahme darstellen, so dürfte es doch näher liegen, derartige Ergebnisse entweder auf die Grenzen der Methodik oder auf das gelegentliche Vorkommen differenter Rezeptorentypen, für welche im dargebotenen Immunserum die korrespondierenden Ambozeptoren fehlen, zu beziehen, als hieraus eine Schlußfolgerung gegen eine Ansicht abzuleiten, von der Landsteiner mit Recht sagt, daß sie, „abgesehen von jeder Hypothese, durch so viele Tatsachen belegt ist, und das Gegenteil wäre so merkwürdig, daß man eine scheinbare Ausnahme von diesem Prinzip zunächst auf irgendeine andere Weise zu erklären versuchen sollte.“

In der Tat finden sich auch in den Arbeiten von Bang & Forssman Angaben, welche den engen Parallelismus zwischen Ambozeptorbindung und Immunisierungsvermögen dartun. So schreiben Bang & Forssman über die Wirkung der Aetherextraktion auf die Stromata: „Die Abnahme der immunisierenden und fixierenden Eigenschaften geht ungefähr parallel, und auch ihr Verschwinden aus den Stromata erfolgt etwa zur selben Zeit.“ So hat ferner insbesondere Forssman durch seine schönen Untersuchungen gezeigt, daß die Nieren von Meerschweinchen, Pferden und Katzen, nicht aber von Rindern und Ratten hämolytische Hammelblutambozeptoren erzeugen und sich beim Ambozeptorbindungsversuch in der nämlichen Weise verhalten, ohne allerdings hieraus die naheliegende Konsequenz zu ziehen.

Nach alledem kann den unternommenen Versuchen, ambozeptorbildende und ambozeptorbindende Substanzen zu differenzieren, bisher keinerlei Beweiskraft zuerkannt werden, und die in der Seitenkettentheorie zum Ausdruck gebrachte Lehre von der Identität der ambozeptorbindenden und der zur Auslösung des Immunisierungsprozesses erforderlichen Gruppe wird nach wie vor den Tatsachen am besten gerecht. Sie ebnet zudem das Verständnis für die Spezifität der Reaktionen, ohne freilich den von Ehrlich als Sekretionsprozeß aufgefaßten Vorgang der Antikörperbildung allein erklären zu können oder zu wollen.

B. Vielheit der Ambozeptoren.

Daß sowohl normale Sera als auch die durch Immunisieren mit einer einzigen Zellart erhaltenen Immunsera durch eine Pluralität

von Ambozeptoren charakterisiert sein müssen, ist bereits bei der Erörterung der Spezifität der Ambozeptoren in dem vorangehenden Abschnitt besprochen worden. Der pluralistische Standpunkt, welcher sich aus der Betrachtung der Spezifitätserscheinungen ergibt, bezieht sich aber zunächst nur auf die cytophilen Ambozeptorgruppen, und es mag hier ohne nochmalige Anführung des Tatsachenmaterials genügen, dahin zu resumieren, daß Pluralität der Rezeptoren und Ambozeptoren in innigem Zusammenhang stehen*).

Neben der Methodik der Bindungsversuche hatten EHRLICH & MORGENROTH früher geglaubt, in den Antiambozeptoren, d. h. in solchen Antiseris, welche durch Vorbehandlung mit Ambozeptoren gewonnen waren, ein Mittel gefunden zu haben, welches cytophile Gruppen der Ambozeptoren zu differenzieren erlaubt. Nachdem jedoch bereits PFEIFFER & FRIEDBERGER beim Arbeiten mit bakteriolytischen Ambozeptoren die Unspezifität der Antiambozeptorwirkung in bezug auf die cytophilen Gruppen demonstriert hatten und BORDET zeigen konnte, daß Antiambozeptoren auch durch Immunisieren mit normalem Blutserum erhalten werden können und dann auf alle diejenigen Ambozeptoren wirken, welche dem zur Immunisierung benutzten Blutserum homolog sind, wird man den Antiambozeptorversuchen eine Beweiskraft im Sinne der Differenzierung von cytophilen Gruppen nicht mehr zusprechen können. Dagegen ist durch die Feststellungen BORDETS, welche von EHRLICH & SACHS, MUIR & BROWNING und anderen vollkommen bestätigt werden konnten, der experimentelle Nachweis dafür geführt, daß der Ambozeptor neben der cytophilen Gruppe noch eine weitere Avidität oder haptophore Gruppe besitzen muß, welche den Antiambozeptor bindet und derart die Wirkung des Komplements vereitelt. Auf die Bedeutung dieser Versuchsbefunde für die Frage des Wirkungsmechanismus von Ambozeptor und Komplement wird an späterer Stelle eingegangen werden, hier interessiert nur die Tatsache, daß die Antiambozeptorwirkung spezifisch ist für alle von ein und derselben Tierart stammenden Ambozeptoren. Der Ambozeptor ist also spezifisch charakterisiert nicht nur durch den Rezeptor, der bei seiner Erzeugung als Antigen fungiert hat, sondern auch durch die Tierart, von welcher er stammt.

Die für die Tierart charakteristische haptophore Ambozeptorgruppe kann übrigens noch in anderer Weise zum Ausdruck gelangen. Bei gewissen Kombinationen imponiert nämlich die Wirkung der in gleicher Weise erzeugten Antisera nicht im Sinne einer Antiambozeptorwirkung, sondern einer Beschleunigung, resp. Verstärkung der Hämolyse. FRIEDBERGER & MORESCHI haben dieses Phänomen entdeckt**), und aus der weiteren Analyse von FRIEDBERGER & BEZZOLA, sowie von MORESCHI hat sich ergeben, daß es sich auch hierbei um eine antigene Funktion des Ambozeptors handelt, daß also dem Ambozeptor außer der cytophilen Gruppe noch eine weitere haptophore Gruppe zukommt. Dementsprechend ist es ALTMANN auch gelungen, durch Immunisieren mit ambozeptorbeladenen, von Serum befreiten Blutkörperchen die gleichen Hämolyse verstärkenden Antikörper zu erzeugen. Auch im normalen Serum konnte ALTMANN die physiologischen Analoga der letzteren nachweisen.

Jedenfalls ergibt sich aus dem vorliegenden Material, daß nicht nur die in ein und demselben Immunserum vorhandenen Ambozeptoren

*) Ueber Pluralität von Isoambozeptoren im isolytischen Immunserum vgl. EHRLICH & MORGENROTH, TODD & WHITE.

**) MORESCHI hat auch Verstärkung der Agglutinationswirkung durch solche Antisera, welche durch das Serum der das Agglutinin liefernden Tierart erzeugt sind, beschrieben.

die Summe einer Vielheit von Partialtypen darstellen, sondern daß auch die durch Immunisieren mit ein und derselben Zellart von verschiedenen Tierarten erhaltenen Antisera different sind, wie das übrigens bereits zahlreiche Kombinationen, in denen die differente Eignung eines Serums zur Komplettierung der von verschiedenen Tierarten gewonnenen, gegen die gleiche Blutart gerichteten Ambozeptoren festgestellt wurde, zeigten (cf. Ehrlich & Morgenroth u. a.).

Man wird die Ambozeptorschar eines Immunserums auch in bezug auf die cytophilen Gruppen nicht ohne weiteres mit derjenigen eines von einer anderen Tierart durch gleichartige Immunisierung erhaltenen Antiserums identifizieren dürfen. Es ist ja von vornherein nur zu erwarten, daß bei verschiedenen Tierarten nicht alle Rezeptortypen die korrespondierenden Gegengruppen vorfinden, und so muß sich das Immunisierungsprodukt nach den differenten Möglichkeiten der Rezeptorwirkung unterscheiden. Das ergibt sich bereits daraus, daß Ambozeptoren gegen die Blutkörperchen der Antikörper liefernden Tierart nicht oder nur in beschränktem Maße als Isolysine gebildet werden. So unterscheidet sich naturgemäß z. B. ein Immunserum, welches von Kaninchen durch Immunisieren mit Hammelblut hergestellt ist, und das auf Hammel- und Ziegenblut etwa gleich stark wirkt, in seinem cytophilen Apparat markant von dem gleichsinnigen Immunserum der Ziege, das ja, wenn überhaupt, so nur die Blutkörperchen bestimmter Ziegenindividuen zu lösen imstande ist. Es ist daher wohl auch anzunehmen, daß die von verschiedenen Tierarten gewonnenen und auf die zur Immunisierung benutzte Blutart wirkenden Ambozeptoren nicht identisch sein müssen. Daß derartige Differenzen jedoch durch Bindungsversuche nicht immer ohne weiteres nachweisbar sind, zeigen Untersuchungen v. Poggenpohls, aus denen sich ergab, daß der Rezeptorenapparat der Blutkörperchen nach Vorbehandlung mit dem von einer Tierart gewonnenen Immunserum gegenüber den Ambozeptoren eines von einer anderen Tierart stammenden Immunserums gesperrt erscheint.

Andererseits beschreibt v. Poggenpohl Differenzen der Avidität der cytophilen Gruppen der von verschiedenen Tieren stammenden Ambozeptoren, und es hat nach seinen Untersuchungen den Anschein, als ob die Avidität der vom Kaninchen stammenden Ambozeptoren im allgemeinen eine stärkere ist als diejenige der von Ziegen gewonnenen Ambozeptoren.

Für die Hämagglutinine gelten naturgemäß sehr ähnliche Betrachtungen wie für die hämolytischen Ambozeptoren, so daß auch hier, wie das bereits erörtert wurde, die Auffassung eine pluralistische sein muß. Die Vielheit der Hämagglutinine im normalen Serum ist bereits aus den Untersuchungen Malkoffs bekannt. Daß auch die Agglutinine nach der Tierart, von welcher sie stammen, charakterisiert sind, ergibt sich aus den Untersuchungen Moreschis über Verstärkung der Agglutination durch Antisera, welche durch Immunisieren mit dem Serum der die Agglutinine liefernden Tierart gewonnen sind*). Verwiesen sei auch auf die Angaben Lüdkes, aus denen gleichfalls die Pluralität der Hämagglutinine hervorgeht. Untersuchungen, aus denen sich ergibt, daß bei der Prüfung verschiedener Blutarten gegenüber den einzelnen normalen agglutinierenden Seris die Agglutinationsstärke etwa in der gleichen Reihenfolge sich

*) Ob es Antikörper der Agglutinine gibt, die gegen die cytophile Gruppe des Agglutinins gerichtet sind, ist ebenso wie die gleiche Frage für die Antikörper der Ambozeptoren vorläufig kaum zu entscheiden. Wassermann betrachtete auf Grund von Untersuchungen von Ford die von letzterem Autor untersuchten Antiagglutinine als Antikörper der cytophilen Gruppen. Ford konnte durch Immuni-

darstellt, und daß man andererseits auch im allgemeinen stark und schwach agglutinierende Sera unterscheiden kann (vgl. hierzu Bordet, Lüdke, Rissling und besonders Hirschfeld) stellen, wie das auch Hirschfeld hervorhebt, keinen Gegensatz zu der Annahme der Pluralität der Normalagglutinine dar, zumal man gerade bei der Agglutination zwischen den beiden Phasen der Agglutininbindung und der eigentlichen Fällung unterscheiden muß, wobei wohl kein Zweifel ist, daß der zweite Teil des Vorgangs vom Standpunkt der Kolloidreaktionen aus aufgefaßt werden muß (vgl. hierzu Landsteiner, Neisser & Friedemann, Bechhold, Zangger, Girard-Mangin & Henri, Gengou und andere).

Mit der Vielheit der Ambozeptoren steht im engsten Zusammenhange die Frage nach den Beziehungen zwischen normalen und immunisatorisch erzeugten Ambozeptoren. Es war bereits mehrfach Gelegenheit darauf hinzuweisen, daß zwischen normalen und Immunambozeptoren gewisse Unterschiede bestehen.

So ist zunächst das Verhalten gegenüber gewissen physikalisch-chemischen Eingriffen in mancher Hinsicht ein differentes. Seit den Untersuchungen von Sachs ist bekannt, daß normale Ambozeptoren geringere Thermolabilität als diejenigen der Immunsera besitzen können*). In gleicher Weise kommt auch nach Landsteiner & Reich, Lüdke den Normalagglutininen eine größere Thermolabilität als den immunisatorisch erzeugten Hämagglutininen zu. Ferner haben die Aviditätsstudien ergeben, daß die normalen Antikörper meist eine relativ geringe Avidität der cytophilen Gruppen im Vergleich zu den entsprechenden Immunstoffen besitzen. Derartigen Aviditätsdifferenzen, auf welche Landsteiner und seine Mitarbeiter bei der Beurteilung der hier interessierenden Frage großen Wert legen, kann aber um so weniger Bedeutung zuerkannt werden, als wir seit den Untersuchungen Müllers auch sehr erhebliche Aviditätsdifferenzen unter den Partialambozeptoren der Immunsera kennen. Dazu kommen noch eine Reihe von weiteren Differenzen im Verhalten bei der unspezifischen Adsorption etc., aus denen Landsteiner & Reich auf eine prinzipielle Trennung von normalen und Immunambozeptoren (resp. Agglutininen) schließen zu müssen glauben. Die Unterschiede in der Spezifität stellen gleichfalls ein wesentliches Glied in der Argumentation der Autoren dar. Jedoch kann man keinem der angeführten Gründe einen absolut differenzierenden Charakter zuerkennen, vielmehr dürften eben in weitem Maße Uebergänge zwischen den normalen und immunisatorisch erzeugten Serumstoffen bestehen, wobei, wie ich das schon früher hervorgehoben habe, für die Betrachtung der letzteren bereits der Umstand Berücksichtigung verdient, daß sie nach ihrer Genese gewissermaßen eine Auslese der avidesten cytophilen Gruppen darstellen.

Die von Gruber vermutete differenzierende Gesetzmäßigkeit, nach welcher normale Ambozeptoren die Blutkörperchen nie gegenüber ihrem eigenen Serum empfindlich machen, ist von Morgenroth & Sachs als irrtümlich erwiesen worden. Dagegen müssen durchaus nicht die bei der Immunisierung entstehenden Ambozeptoren bereits im normalen Serum nachweisbar vorhanden sein. Freilich kann ein geringer Ambozeptorgehalt im Normalserum unter Umständen erst durch gewisse Kunstgriffe nachgewiesen werden, wie das z. B.

---

sieren mit normalem Serum Antiagglutinine erzeugen, welche auch gegen die homologen Immunagglutinine wirkten und umgekehrt, gibt dabei allerdings an, daß die durch Immunagglutinine erzeugten Antikörper eine stärkere Wirksamkeit besitzen. Diese Angabe würde in der Tat einen Anhaltspunkt dafür bedeuten, daß es sich um Antikörper der cytophilen Gruppen handelt. Abgesehen hiervon dürften zwingende Beweise dafür, daß es sich etwa um Wirkungen artspezifischer Antikörper handeln könnte, fehlen. Andererseits wirken ja allerdings Antieiweißsera agglutinationsverstärkend, aber angesichts der Tatsache, daß durch Präzipitatwirkung, wie durch die Untersuchungen von Kraus & Pribram, v. Eisler & Tsuru bekannt, Antiagglutininwirkungen resultieren können, wobei freilich die Bildung und eventuell auch die Entfernung des Präzipitats vor dem Blutzusatz erfolgte, dürften Variationen der Versuchsanordnung zur Entscheidung der Frage erwünscht sein (vergl. hierzu auch Landsteiner).

*) Angaben Landsteiners über die Inaktivierung der Sera durch thermische Einflüsse, sowie solche Shibayamas über die Inaktivierung bei der Dialyse sind an dieser Stelle nicht zu verwerten, da hierbei der komplexen Konstitution der Hämolysine nicht Rechnung getragen ist (vgl. auch Landsteiner).

Bordet für die Rinderblutambozeptoren des Kaninchenserums gezeigt hat. Immerhin scheint das Ambozeptorbildungsvermögen ein größeres zu sein, wenn das Serum schon normalerweise über einen gewissen Gehalt gleichsinniger Ambozeptoren verfügt.

Jedenfalls spricht nichts gegen die Ehrlichsche Vorstellung, daß die normalen Antikörper die physiologischen Analoga der Immunkörper darstellen, und wenn auch Landsteiner die Auffassung, daß die aufgefundenen Unterschiede nicht prinzipieller Art seien, nicht teilt, so nähert er sich doch jedenfalls sehr der hier vertretenen Ansicht, wenn er sagt, „die spezifischen Immunkörper sind wohl aller Wahrscheinlichkeit nach mit den normalen Antikörpern des Blutserums nach ihrer Beschaffenheit und der Art der Entstehung nahe verwandt". Wenn wir noch hinzusetzen „auch nach Art ihrer Wirkung", so ergibt sich im Sinne der Seitenkettentheorie bereits eine recht gute Uebereinstimmung.

C. Natur und Wirkung der Ambozeptoren.

Die chemische Beschaffenheit der als Ambozeptoren bekannten Serumstoffe ist bisher nicht bekannt. Für ihren Nachweis ist daher lediglich die Funktion maßgebend. Die Ambozeptorfunktion erweist sich thermischen Eingriffen gegenüber relativ resistent, jedoch bestehen in dieser Hinsicht, wie das schon erwähnt wurde, weitgehende Variationen.

Insbesondere wird die Wirkung der normalen Ambozeptoren bei der für Immunsera in der Regel gebräuchlichen Inaktivierungstemperatur von 55°*) meist mehr oder weniger erheblich abgeschwächt (Sachs, Morgenroth, E. Neisser & Friedemann, Moreschi, Lazar u. a.). Zum Ambozeptornachweis im normalen Serum darf daher häufig die Inaktivierungstemperatur bei $^1/_2$-stündiger Einwirkung 50° nicht übersteigen, für die isolytischen Ambozeptoren des Menschenserums (Moreschi), sowie für die Ambozeptoren des Froschserums (Lazar) muß man sich sogar mit Temperaturen von 45—48°, resp. 42—45° begnügen**). Durch Einwirkung höherer Temperaturgrade (z. B. $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 65°) werden auch die Ambozeptoren der Immunsera bereits erheblich abgeschwächt, womit nach Morgenroth & Rosenthal gleichzeitig eine Herabsetzung der Avidität verknüpft ist. Um so interessanter erscheinen die Beobachtungen derselben Autoren, daß die bei 65° inaktivierten Ambozeptoren bei Aequivalenz der Ambozeptoreinheiten eine erheblich rascher verlaufende Hämolyse bedingen, als die in üblicher Weise bei 56° inaktivierten Immunsera. Tiefen Temperaturen gegenüber sind die Ambozeptoren nach Lüdke sehr resistent.

Ebenso wie thermische Einflüsse widerstehen die Ambozeptoren auch einer Reihe von andersartigen Einwirkungen in erheblichem Maße, denen die Funktion der Komplemente, wie später zu besprechen sein wird, leicht unterliegt***). Verwiesen sei auf die Angaben v. Szilys, nach denen stark verdünnte Ambozeptorlösungen bereits nach mehrstündigem Aufbewahren oder nach einstündigem Schütteln eine nicht unerhebliche Abschwächung ihrer Wirkung aufweisen können, eine Erscheinung, die aber nicht regelmäßig reproduziert werden konnte.

*) Ueber Ausnahmen vgl. Michaelis & Fleischmann.

**) Nach Lazar erweisen sich die Ambozeptoren im gelagerten Froschserum stabiler als im frischen.

***) Ueber Abschwächung der Ambozeptorfunktion durch länger dauernde photodynamische Wirkung hat H. Pfeiffer berichtet; Agglutinine sollen dabei resistenter sein. Ueber Zerstörung durch ultraviolettes Licht vgl. Baroni & Jonesco-Mihaiesti.

Was das Verhalten gegenüber Säure und Alkali anlangt, so bedingt Säure bereits in erheblich geringeren Konzentrationen eine Zerstörung der Ambozeptorwirkung als Alkali (v. Liebermann & v. Fenyvessy, Rondoni, Abramow). Bei Einwirkung geringerer Säurekonzentration beobachtete Rondoni einen verlangsamten Eintritt der hämolytischen Wirkung*).

Ueber die Beeinflussung der Ambozeptoren durch Jod haben v. Dungern & Hirschfeld berichtet.

Danach wird durch Jodierung hämolytischer Immunsera die Ambozeptorwirkung abgeschwächt oder aufgehoben, während die Agglutinine erhalten bleiben können. Jedoch zeigten sich hierbei große Variationen, deren Ursachen noch weiter zu erforschen sein dürften. So scheinen stärkere Immunsera der Jodwirkung gegenüber resistent zu sein. Bei Sensibilisierung der Blutkörperchen mit dem jodierten Serum vor dem Komplementzusatz erwies sich die Abschwächung geringer, obwohl nach den Angaben der Autoren eine antikomplementäre Wirkung des jodierten Serums nicht vorliegt**).

Was die chemische Beschaffenheit der hämolytischen Ambozeptoren anlangt, so liegen einige ältere Angaben von Fuhrmann, Quinan vor, auf welche hier verwiesen sei. In Uebereinstimmung mit Fuhrmann gibt auch Meyer an, daß die hämolytischen Ambozeptoren der Immunsera an den Globulinanteil des Blutes gebunden sind, jedoch mehr oder weniger auch an die Pseudoglobulinfraktion***). Bei Meyer finden sich eine Reihe von Angaben über das Verhalten der Ambozeptoren gegenüber einer Reihe von chemischen Agentien, sowie gegenüber elektropositiven und elektronegativen Kolloiden. (Nähere Details s. bei Ficker, S. 228 d. Bandes.) Jedenfalls schließt Meyer auf Grund seiner Untersuchungen auf die Eiweißnatur der Ambozeptoren, zumal eine Aufhebung ihrer Funktion durch Pankreatinwirkung gelang. Die Lipoidnatur der Ambozeptoren glaubt Meyer ausschließen zu müssen, da sich ihm dieselben — entgegen widersprechenden Ergebnissen v. Eislers — als unlöslich in Fettlösungsmitteln erwiesen. Auch für eine Lipoidlöslichkeit (Olivenöl oder Lecithinchloroform) ergaben sich keine Anhaltspunkte†).

v. Liebermann & v. Fenyvessy glauben hingegen den Beweis erbracht zu haben, daß die hämolytischen Ambozeptoren keine Eiweißkörper sind.

Maßgebend für ihre Auffassung ist das von den genannten Autoren ausgearbeitete Verfahren, die an die roten Blutkörperchen gebundenen Ambozeptoren durch Salzsäurewirkung wiederzugewinnen. Die Einzelheiten der Methode sind in dem Aufsatz von Ficker (S. 229 dieses Bandes) nachzulesen. Die derart schließlich erhaltenen Extrakte erwiesen sich hämolytisch (auch agglutinierend), ohne auch bei starker Einengung auf die chemischen Eiweißreagentien zu reagieren††). Beweisend können die Versuche v. Liebermanns & v. Fenyvessys wohl

*) Agglutinine sind nach v. Liebermann & Fenyvessy der Säurewirkung gegenüber resistenter.

**) Ueber den schädigenden Einfluß von Formaldehyd auf die hämolytischen Ambozeptoren cf. v. Eisler & Löwenstein.

***) Beim Ausfrieren des Serums findet eine Konzentration des Ambozeptors in der untersten Schicht statt (Ito).

†) Die von v. Eisler beobachtete Zerstörung der Ambozeptorwirkung durch Schütteln mit Aether ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß von diesem Autor sehr stark (1000-fach) verdünnte Ambozeptorlösungen benutzt wurden, und bei derartigen Verdünnungen (vgl. die Befunde v. Szilys) auch ohne Zusatz von Aether Abschwächungen der Ambozeptorwirkung vorkommen können.

††) Für die Hämagglutinine hatten schon früher Landsteiner & v. Jagic auf Grund des Verfahrens der Abspaltung durch Erwärmen sehr wirksame undweiß-

keineswegs erscheinen. Dazu sind die erhaltenen biologischen Wirkungen der gereinigten Extrakte doch zu gering. Bis zu einer Verwertung gegen diejenigen Punkte, welche heute noch für die Eiweißnatur der Ambozeptoren sprechen, dürften weitere Untersuchungen erwünscht sein. Was die von v. Liebermann und von v. Fenyvessy gezogenen Schlußfolgerungen auf die Säurenatur der Ambozeptoren anlangt (vgl. hierzu auch Meyer und v. Eisler), so stehen die hier interessierenden Fragen in engem Zusammenhange mit den Untersuchungen der gleichen Autoren über die Natur der Komplemente (vgl. an späterer Stelle). So weit das Freiwerden des gebundenen Ambozeptors durch Säurewirkung als Beweisglied fungiert (Verdrängen der schwachen Ambozeptorsäure durch eine stärkere Säure), muß allerdings an die Beobachtungen Rondonis erinnert werden, nach denen es durch Alkali sogar in noch besserem Grade gelingt, den gebundenen Ambozeptor wiederzugewinnen. Allerdings kann man mit v. Liebermann & v. Fenyvessy hierin auch keinen Gegenbeweis gegen die Säurenatur des Ambozeptors erblicken, da man sich vorstellen kann, daß der Ambozeptor durch stärkere Basen aus seiner Verbindung mit der schwächeren Rezeptorbase verdrängt wird. Ebensowenig dürften wohl allerdings die erhobenen Befunde die Annahme der Säurenatur des Ambozeptors ihres zunächst mehr hypothetischen Charakters entkleiden.

Ist demnach im chemischen Sinne für die Kenntnis der Natur der Ambozeptoren nicht viel gewonnen worden, so haben die biologischen Untersuchungen, wie das schon erwähnt wurde, gezeigt, daß die Ambozeptoren Antigene sind, resp. mit den Antigenen desjenigen Serums, in welchem sie sich befinden, in engstem Zusammenhange stehen.

Maßgebend hierfür sind außer der artspezifischen Wirkung der Antiambozeptorsera insbesondere die Beobachtungen über Hämolyse- (resp. Agglutinations-)Verstärkung und -Beschleunigung durch präzipitierende Sera (Friedberger & Moreschi). Daß die Ambozeptoren auch ihrerseits immunisatorisch Eiweißantisera erzeugen können, haben die Immunisierungsversuche Altmanns mit ambozeptorbeladenen Blutkörperchen wahrscheinlich gemacht, indem sie zeigten, daß derart erhaltene Antisera mit dem Serum der den Ambozeptor liefernden Tierart Präzipitation und Komplementbindung ergaben und auf gleichartige ambozeptorbeladene Blutkörperchen hämolysebeschleunigend wirkten. In guter Uebereinstimmung hiermit stehen die Untersuchungen von Landsteiner & Prasek, sowie Doerr & Pick, welche sich auf Hämagglutinine und andere Antikörper beziehen, und welche einerseits den Parallelismus zwischen Absorption von Antikörpern und präzipitabler Substanz, andererseits das gleichsinnige Verhalten von letzterer und Antikörpern im Tierkörper behandeln. Sie gelangen übereinstimmend dazu, den Antikörpern Antigennatur zu vindizieren und behandeln kritisch die einschlägige Literatur. Gegen die Schlußfolgerungen Moreschis, der bei Injektion von hämolytischem Immunserum den Ambozeptor noch zu einer Zeit nachweisen konnte, zu welcher die Ambozeptoren bereits verschwunden waren, hat der Referent bereits früher Einwendungen erhoben, da die Versuchsanordnung die Deutung zuläßt, daß die nachgewiesenen Ambozeptoren bereits das immunisatorisch entstandene Reaktionsprodukt auf die Einverleibung des Serums darstellen (es handelte sich um intravenöse Injektion von Rinderblutimmunserum von der Ziege beim Kaninchen). Indes kommen bei derartiger Versuchsanordnung auf Grund der Untersuchungen von Römer & Much, Römer & Sames, Römer und deren Mitarbeiter jedenfalls noch andere Momente in Betracht, da es sich in den betreffenden Versuchen scheinbar beim Uebergang der passiv einverleibten Antikörper in die Milch um eine Umwandlung zu gleichartigem Milcheiweiß handelt. Ganz ähnliche Phänomene konnten Landsteiner & Prasek im Reagenzglase nachweisen, wenn Gemische von einem Immunserum mit einem andersartigen Serum erhitzt wurden. Auch hierbei schwand die Möglichkeit, die Antigene des Immunserums mittels der Präzipitinreaktion nachzuweisen, und da bei entsprechender Verdünnung des Immunserums mit Kochsalzlösung die präzipitable Subsantz nachweisbar blieb, dürfte nach Landsteiner & Prasek kein Anlaß vorliegen, hieraus einen Schluß gegen die Eiweißnatur der Antikörper zu ziehen (cf. hierzu Doerr & Pick, Römer).

---

weißarme Lösungen erhalten, ohne allerdings daraus gleichsinnige Schlußfolgerungen zu ziehen. Ueber Ausfällung der Hämagglutinine mit den Globulinen vergleiche Landsteiner & Calvo.

Der Antigennatur der Ambozeptoren dürften auch Präzipitationsversuche, bei denen ein Einfluß auf die Ambozeptorwirkung fehlt, nicht direkt widersprechen. In dieser Hinsicht kommen allerdings für die hämolytischen Ambozeptoren nur Angaben von Zebrowsky in Betracht, welche zu ähnlichen Resultaten führten, wie die Untersuchungen von Pfeiffer & Friedberger, sowie Wassermann & Bruck über die bakteriolytischen Ambozeptoren. Wenn sich auch in den Versuchen Zebrowskys eine Abnahme des hämolytischen Titers nicht ergeben hat, so lassen sich der etwas komplizierten Versuchsanordnung immerhin Einwendungen machen, die zum Teil bereits von Landsteiner & Prasek eingehend erörtert sind. Die letztgenannten Autoren erhielten auch bei gleicher Versuchsanordnung andersartige Ergebnisse, und wenn man zudem das von den gleichen Autoren, sowie vorher von Kraus & Pribram, v. Eisler & Tsuru festgestellte ungleiche Verhalten der verschiedenen präzipitierenden Sera in ihrer Wirkung auf die Antikörperfunktionen berücksichtigt, so dürften die Versuche Zebrowskys, ebenso wie ähnliche Beobachtungen Wassermanns & Brucks nicht wesentlich gegen die Antigennatur der Ambozeptoren in die Wagschale fallen. Bei der Deutung derartiger Ergebnisse ist schließlich auch auf die Vielheit der präzipitablen Substanzen und der Präzipitine Rücksicht zu nehmen (vgl. hierzu Landsteiner & Prasek, Doerr & Pick), sowie endlich auf die von mir schon früher hervorgehobene Möglichkeit, daß nicht alle Eiweißantigene präzipitabel sein müssen, und daß daher vielleicht die Antigennatur der Ambozeptoren in vielen Fällen mehr durch die komplementbindenden Antikörper als durch die präzipitierenden zum Nachweis gelangen kann.

Was nun die Wirkung des Ambozeptors anlangt, so ist zunächst die Frage oft diskutiert worden, ob es sich hier um fermentative Funktionen handelt. Jedoch besteht auf Grund der Eigenschaften der Ambozeptorbindung, wie das insbesondere v. Liebermann hervorgehoben hat, kein Anlaß, den Ambozeptoren Fermentnatur zuzuschreiben, und auch die von Pfeiffer & Friedberger auf Grund von Untersuchungen mit bakteriolytischen Ambozeptoren vertretene andersartige Ansicht dürfte einer zwingenden Beweiskraft entraten (vgl. hierzu die neueren Ausführungen von v. Liebermann & v. Fenyvessy).

Daß der Ambozeptor an und für sich keine eigentliche Giftwirkung ausübt, zeigen einerseits die bereits referierten Untersuchungen über den Uebergang der Ambozeptoren, nach denen der bereits gebundene Ambozeptor funktionstüchtig wiedergewonnen werden kann (cf. auch Rondoni). Andererseits haben wiederholte Untersuchungen auch ergeben, daß die Ambozeptorbindung für die Zellen nicht etwa eine allgemeine Resistenzverminderung gegenüber verschiedenartigen schädlichen Einflüssen zur Folge hat (vgl. Friedberger, Rössle, Hecker, v. Dungern & Coca u. a.). Nach Rössle, Hecker, v. Dungern & Coca können ambozeptorbeladene Blutkörperchen sogar resistenter sein als normale.

Ueber mikroskopisch wahrnehmbare Veränderungen ambozeptorbeladener Blutkörperchen (Polygonalformen) hat Rössle berichtet (vergl. hierzu auch v. Baumgarten, Dietrich).

Im Gegensatz zu der geäußerten Ansicht vertreten allerdings neuerdings Bail & Suzuki, sowie insbesondere v. Liebermann & v. Fenyvessy die Ansicht, daß die Bindung der hämolytischen Ambozeptoren eine Schädigung (Resistenzverminderung) der roten Blutkörperchen zur Folge hat.

Nach Bail & Suzuki weisen Blutkörperchen, welche mit übermäßigen Ambozeptormengen behandelt sind, nach dem Abzentrifugieren partielle Hämolyse ohne Komplementzusatz auf. Die Autoren ziehen freilich selbst für die Deutung dieses Ergebnisses als Ursache die starke Agglutinationswirkung in

Betracht, die sich besonders nach dem Abzentrifugieren der Blutkörperchen sehr markant dokumentiert, sind indessen geneigt, das Phänomen als die Folge der eigentlichen Ambozeptorwirkung aufzufassen. Maßgebend für sie ist dabei die von Bail schon früher auf Grund von Versuchen über bakteriolytische Sera vertretene Auffassung, nach welcher für die lytische Wirkung der Ambozeptor genügen soll und das Komplement lediglich als Katalysator eine Beschleunigung der Verbindung von Zellsubstanz und Ambozeptor bedingt, die aber bei hoher Ambozeptorkonzentration bis zu einem gewissen Grade schon ohne Komplement entstehen kann. Es dürfte allerdings schwer sein, auf Grund der hier nur kurz berührten Auffassung zu einer Vorstellung des Vorgangs zu gelangen, zumal ja gerade zwischen Zellsubstanz und Ambozeptor ein recht starkes Vereinigungsbestreben von vorneherein besteht. Was die partielle Hämolyse stark sensibilisierter Blutkörperchen nach dem Abzentrifugieren anlangt, so dürfte es doch naheliegend erscheinen, mechanische Einflüsse für die bereits durch Agglutination oder auch andere Serumeinflüsse geschädigten Blutkörperchen verantwortlich zu machen; daß der Ambozeptor als solcher hieran nicht beteiligt sein dürfte, dafür spricht wohl der Umstand, daß beim einfachen Mischen auch hoher Immunserummengen mit Blutkörperchen im Reagenzglas schwerlich Hämolyse eintritt *).

v. Liebermann & v. Fenyvessy beschreiben das gleiche Verhalten auch für sensibilisierte und gleichzeitig agglutinierte Blutkörperchen und scheinen hierin gleichfalls den Ausdruck einer Ambozeptorschädigung zu vermuten. Die genannten Autoren haben bei ihren Versuchen über den Einfluß der Ambozeptorwirkung auf verschiedenartige Schädigungen hämolytische Immunsera zu verwenden gesucht, die keine agglutinierende Wirkung besaßen und zum Vergleich mit Normalserum behandelte Blutkörperchen herangezogen. Die Blutkörperchen wurden nach dem Digerieren mit Serum 3—4mal gewaschen und zentrifugiert. Beim Vergleich derart behandelter Erythrocytenaufschwemmungen fanden v. Liebermann & v. Fenyvessy eine, allerdings recht geringe Resistenzverminderung der sensibilisierten Blutzellen gegenüber osmotischen und andersartigen Einflüssen. Sie erblicken daher in den entgegengesetzten Ergebnissen anderer Autoren die Folge ungleicher Bedingungen, zumal der nicht berücksichtigten Agglutinationswirkung. Besonders führen sie hierauf auch die Angaben Heckers und v. Dungerns über die erhöhte Resistenz ambozeptorbeladener Blutkörperchen gegenüber der hämolytischen Seifenwirkung zurück. Die erörterten Befunde v. Liebermanns & v. Fenyvessys sind von besonderer Bedeutung für die Theorie der Autoren über das Wesen der Komplemente, auf welche im folgenden Abschnitt näher einzugehen sein wird. Allerdings wird man mit Liefmann, Cohn & Orloff eine Interferenz von Agglutininen auch ohne makroskopisch wahrnehmbare Agglutinationswirkung schwerlich ausschließen können, und es wäre ja immerhin denkbar, daß gerade eine geringgradige Agglutinationswirkung eine allgemeine Resistenzverminderung verursacht, die durch den stärkeren Agglutinationsgrad wieder paralysiert wird. Das ist aber für die hier interessierende Frage unwesentlich, ebenso wie die von Liefmann, Cohn & Orloff hervorgehobene Tatsache, daß für die Resistenzverminderung gegenüber Seife die Kombinationswirkung des Sensibilisierens und Zentrifugierens erforderlich ist. Denn man wird v. Liebermann & v. Fenyvessy darin recht geben müssen, daß eben das Immunserum die Vorbedingung für die mechanische Schädigung des Zentrifugierens ist, da ja bei dem Ersatz durch Normalserum diese Schädigung ausbleibt. Es ist aber vielleicht nur die Frage, ob die Wirkung des Immunserums primär nicht lediglich zu der mechanischen Schädigung disponiert und die letztere erst sekundär eine allgemeinere Resistenzverminderung vortäuscht. Dann würde es sich wohl schwierig entscheiden lassen, ob die mechanische Schädigung nicht doch durch geringgradige Agglutinationseinflüsse bedingt ist. Wenn dem aber so wäre, dann würde den Ambozeptoren ein resistenzvermindernder Einfluß nicht zuzusprechen sein. Wie dem aber auch sei, so ergibt sich doch bereits aus den äußerst geringgradigen Differenzen, die auch v. Liebermann & v. Fenyvessy nur beobachteten, daß eine solche minimale Schädigung nicht als Ursache für die eigentliche Funktion des Ambozeptors, die Wirkung des Komplments zu vermitteln, in Betracht kommen kann, und zu dieser Anschauung gelangen eigentlich auch v. Liebermann & v. Fenyvessy, wenn sie von der Ambozeptorwirkung sagen, daß sie „eine bestimmte Zu-

*) Daß übrigens stark agglutinierte Blutkörperchen beim Schütteln auch der Hämolyse anheimfallen, entspricht einer bereits von Ehrlich (cf. auch von Baumgarten) beschriebenen Beobachtung.

sammensetzung der komplettierenden Lösung erfordert und sich nicht mit der Gegenwart eines beliebig zusammengesetzten Lösungsmittels begnügt". Inwieweit die Seifen wesentlich für die Zusammensetzung der als Komplement fungierenden Lösung in Betracht kommen, wird im folgenden Abschnitt zu besprechen sein. An dieser Stelle ist lediglich die Schlußfolgerung maßgebend, daß für die Empfindlichkeit für das Komplement, welche der Ambozeptor bedingt, eine Schädigung oder Schwächung der Zellresistenz im allgemeinen nicht verantwortlich gemacht werden kann.

In diesem Sinne bleiben im übrigen auch die Angaben der Autoren über erhöhte Resistenz ambozeptorbeladener Blutzellen gegenüber verschiedenartigen Einflüssen (Rössle, Friedberger, Hecker v. Dungern & Coca) trotz des durch v. Liebermann & v. Fenyvessy erhobenen Einwandes, daß es sich um Agglutinationswirkungen handeln könnte, als vollgültiger Beweis bestehen. Denn selbst wenn die erhöhte Resistenz nicht durch die eigentliche Ambozeptorwirkung bedingt ist, so ergibt sich eben trotzdem ein entgegengesetztes Verhalten derart sensibilisierter und nativer Blutzellen gegenüber der Komplementwirkung einerseits, gegenüber den übrigen Einflüssen andererseits.

Wenn man demnach die Wirkung des Ambozeptors auf die Zelle definieren will, so ergibt sich als seine einzig wesentliche Rolle die Vermittlung der Komplementwirkung. Die letztere kann direkt oder indirekt zum Ausdruck gelangen, direkt durch die eintretende Cytolyse, indirekt durch das Verschwinden des Komplements (Komplementbindung). Die Tatsache, daß die ambozeptorbeladene Zelle im Gegensatz zur nativen das Komplement bindet und seiner Wirkung anheimfällt, ist das Ergebnis der ersten Arbeiten Ehrlichs & Morgenroths*). Bordet hat weiterhin festgestellt, daß die Hämolysinwirkung auch einen Komplementverbrauch zur Folge hat, der sich sogar auf sämtliche Komplementfunktionen des Serums erstrecken kann.

Diese Beobachtung steht, wie hier gleich erwähnt werden soll, mit der Vielheit der Komplemente nicht im Widerspruch, wenn man mit Ehrlich & Morgenroth eine Vielheit der komplementophilen Gruppen annimmt, resp. mit Ehrlich & Marshall dem Ambozeptor Polyzeptornatur vindiziert.

Komplementbindung kann auch an rote Blutkörperchen erfolgen, ohne daß Hämolyse eintritt. Die ersten, welche diese Auffassung zum Ausdruck brachten, waren wohl Ehrlich & Sachs. Diese Autoren bezeichneten als „dominantes Komplement" das im gegebenen Fall eigentliche aktivierende Prinzip. Sie konnten den Nachweis erbringen, daß bei kurzfristigem Digerieren einer Kombination von Blut und Ambozeptor mit komplettierendem Serum das dominante Komplement quantitativ erhalten blieb, während andere Komplementfunktionen bereits eine erhebliche Einbuße erfahren hatten. Ehrlich & Marshall haben dann aus weiteren Untersuchungen geschlossen, daß nicht immer, wie in diesem Falle, die Bindung nicht-dominanter Komplemente unabhängig von der Bindung des dominanten Komplements erfolgt. Sie konnten nämlich unter Benutzung einer Ascitesflüssigkeit, die sich bereits Marshall & Morgenroth als antikomplementär nur gegen bestimmte Komplementfunktion des Meerschweinchenserums erwiesen hatte, den Nachweis führen, daß durch die Aufhebung der dominanten Komplementwirkung mittels dieses „Partialantikomplements" auch die sonst stattfindende Verankerung nicht-dominanter Komplemente verhindert wird, obwohl gegenüber letzteren eine antikomplementäre Wir-

*) Ueber Bindung von Ambozeptor und Komplement aus menschlichem Serum vgl. Barratt.

kung nicht festzustellen war. EHRLICH ist gerade durch diese Befunde dazu geführt worden, den Ambozeptor als einen mit einer Vielheit von komplementophilen Gruppen ausgestatteten Polyzeptor anzusprechen, wobei die Bindung dominanter Komplemente zuweilen die Vorbedingung für die Verankerung nicht-dominanter Komplemente ist, zuweilen aber auch nicht-dominante Komplemente selbständig von der ambozeptorbeladenen Zelle gebunden werden können. In ähnlichem Sinne dürfen vielleicht auch Beobachtungen von MUIR & BROWNING aufgefaßt werden, die bei schwacher lytischer Komplementwirkung starke Bindung des Komplements ergeben haben. In die Reihe entsprechender Befunde gehören auch die Feststellungen von BROWNING, welche an den von KLEIN ermittelten Komplementschwund beim Digerieren von Pferdeserum mit Meerschweinchenblutkörperchen (ohne Hämolyse) anknüpfen. BROWNING hat hierbei den Nachweis geführt, daß es sich um eine Bindung des Pferdekomplements durch Vermittlung von Ambozeptoren handelt, im EHRLICH-MARSHALLschen Sinne also eine Bindung nicht-dominanter Komplemente (vgl. hierzu auch BORDET & GAY, SACHS & BAUER)*).

Die hier bereits diskutierte Frage nach dem Zusammenhang zwischen Komplementbindung und Lyse ist von besonderer Bedeutung für die theoretische Auffassung der Komplementbindungsprozesse. Es ist hier von manchen Seiten, insbesondere von NEUFELD & HAENDEL, auf Grund des zuweilen beobachteten Mißverhältnisses zwischen lytischer und komplementbindender Funktion vorgeschlagen worden, die die Komplementbindung vermittelnden Antikörper als „BORDETsche Antikörper" prinzipiell von den Ambozeptoren zu scheiden. Wir werden auf diese Verhältnisse in dem Kapitel über Komplementbindung noch zurückkommen müssen. Hier sei nur hervorgehoben, daß nach den obigen Ausführungen kein Anlaß besteht, zwischen komplementbindenden und lytischen Antikörpern prinzipiell zu unterscheiden. Wenn man nämlich von dominanten und nicht-dominanten Komplementen spricht und demnach bei den einzelnen Kombinationen auch von cytotoxischen und atoxischen (inaktiven) Ambozeptoren sprechen kann, so ergibt sich eben als wesentliches Moment für die Definition des Ambozeptors die Vermittelung der Komplementbindung. Tatsächlich dürfte ein derartiger Standpunkt sowohl der Auffassung EHRLICHS, nach welcher ja eine völlige Unabhängigkeit zwischen Komplementbindung und cytotoxischer Komplementwirkung besteht, als auch derjenigen BORDETS entsprechen**). Besonders haben auch MUIR & BROWNING darauf hingewiesen, daß die Unwirksamkeit der Komplemente nicht nur auf mangelnder Komplementbindung, sondern auch auf einer Unempfindlichkeit gegenüber der cytotoxischen Komplementwirkung beruhen kann. Freilich haben neuerdings einige Autoren (vgl. insbesondere BAIL & ZUSUKI, LIEFMANN & COHN, vgl. auch SCHELLER) versucht, auch bei dem Vorgang der Hämolyse die Erscheinungen der Komplementbindung vollständig von der Komplementfunktion zu differenzieren, worauf später näher einzugehen sein wird.

---

*) Die hier erörterten Tatsachen stehen auch in Zusammenhang mit der Komplementoidfrage, die bei der Besprechung der Komplemente erörtert werden wird.

**) Auch LEVADITI hatte bereits zur Erklärung des NEISSER-WECHSBERGschen Phänomens die Interferenz „inaktiver" Ambozeptoren angenommen (vgl. auch REHNS' „Immuncytolysine atoxique").

Hier müssen zunächst die Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement erörtert werden.

Was die quantitativen Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement bei der hämolytischen Wirkung anlangt, so muß im Mittelpunkt der Betrachtung die seit den Untersuchungen von v. Dungern, Gruber, Morgenroth & Sachs allgemein bekannte Tatsache stehen, daß innerhalb gewisser Grenzen Ambozeptormenge und der zur Hämolyse erforderliche Komplementbedarf umgekehrt proportional sind. Je mehr Ambozeptor vorhanden ist, um so weniger Komplement wird also in der Regel zur Hämolyse benötigt [cf. auch Rodet & Fabre]*).

Die Verhältnisse variieren jedoch, wie Morgenroth & Sachs gezeigt haben, bei verschiedenen Kombinationen außerordentlich, und die genannten Autoren haben daher darauf hingewiesen, daß eine Reihe von Faktoren zu dem resultierenden Ausdruck der interferierenden Prozesse führen können [Bindungskapazität der Erythrocyten, Vielheit der Ambozeptoren, Avidität der komplementophilen Gruppen, Massenwirkung]**). Arrhenius hat lediglich auf Grund des Massenwirkungsprinzips die Verhältnisse zahlenmäßig zu analysieren versucht***) und schließt aus den Uebereinstimmungen zwischen Versuchsbefund und Berechnung auf eine zwischen Komplement und Ambozeptor in der Zelle erfolgende reversible Reaktion, eine Folgerung, die man auf dieser Basis freilich kaum als berechtigt anerkennen dürfte†).

Als eines der wichtigsten Momente der Erklärung für die quantitativen Beziehungen, welche zwischen Komplement und Ambozeptor bestehen, muß jedenfalls die Tatsache imponieren, daß die Blutkörperchen ein vielfaches und zuweilen mehrhundertfaches Multiplum derjenigen Ambozeptordosis zu binden vermögen, welche zu ihrer Auflösung erforderlich ist. Im allgemeinen ist dann der Komplementbedarf für die Hämolyse der gebundenen Ambozeptormenge umgekehrt proportional. Daraus ergibt sich aber nicht das geringste für die Stärke der erfolgenden Komplementbindung. Auf Grund der Ambozeptortheorie ist vielmehr von vornherein anzunehmen, daß um so mehr Komplement gebunden wird, je größere Ambozeptormengen die Blutkörperchen gebunden haben, und daß dem so ist, hat insbesondere Muir für eine Reihe von Kombinationen gezeigt. Es kann also, wenn nur genügend Ambozeptor vorhanden ist, auch mehr Komplement, als zur Hämolyse benötigt wird, gebunden werden, wie das auch Bordet gezeigt hat, und so erklären sich ohne weiteres neuere Versuche von Liefmann & Cohn, sowie Bail & Suzuki, nach denen bei sukzessivem Zusatz ambozeptorbeladener Blutkörperchen zu einer bestimmten Komplementmenge der Lösungseffekt ein geringerer ist, wenn stark sensibilisiertes Blut zur Verwendung gelangt, als wenn nur eine geringe Ambozeptordosis zur Sensibilisierung dient.

Natürlich ändert die eingetretene Hämolyse an und für sich nichts an dem Verhalten der Blutkörperchenrezeptoren, resp. ihrer Ambozeptorverbin-

*) Angaben über Beziehungen zwischen Blut- und Ambozeptormenge siehe bei M'Gowan und Ritchie.

**) Auch bei derselben Kombination treten von Fall zu Fall durch die individuellen Eigenschaften der Immun- und der komplettierenden Sera bedingte Variationen auf, wie das bereits Morgenroth & Sachs, neuerdings auch Scheller & Goldschmidt hervorgehoben haben.

***) Manwaring gibt an, daß bei Komplementüberschuß in gewissen Grenzen die Ambozeptormenge der Quadratwurzel der gelösten Blutmenge proportional ist.

†) Verwiesen sei auch auf die die quantitativen Verhältnisse bei der Hämolyse durch Ambozeptor-Komplementwirkung behandelnden Arbeiten von Fleckseder und von Stejskal, Mentz v. Krogh, Mc Kendrick u. a.

dungen, zumal wir durch BORDET wissen, daß allein das Stroma den Sitz der die Reaktionen veranlassenden Rezeptoren darstellt. Es ist dabei, wie bereits MUIR & FERGUSON gezeigt haben, ganz gleichgültig, ob die Hämolyse des Blutes durch chemische Mittel oder durch hämolytisches Serum erfolgt. Der Vorgang der Hämolyse hat eben auf die Bindungsphänomene keinen Einfluß. Es kann demnach nicht als neuartig imponieren, wenn hauptsächlich BAIL & ZUSUKI die Fähigkeit des durch hämolytisches Serum aufgelösten Blutes, noch große Mengen von hämolytischen Ambozeptoren zu binden, analysieren und als methämolytische Reaktionen besondes charakterisieren zu müssen glauben. Ebenso muß der von den gleichen Autoren betonte Komplementverbrauch durch die gelösten Blutkörperchen betrachtet werden. Wir schließen uns damit im wesentlichen den Einwänden an, welche jüngst BORDET in einer Studie, auf die hier ausdrücklich verwiesen sei, gegenüber der Auffassung von BAIL & ZUSUKI erhoben hat. BORDET hat zudem die gleichen Verhältnisse wie BAIL & ZUSUKI an den Stromata, welche nach spezifischer Hämolyse aus den Blutkörperchen isoliert waren, demonstrieren können. Von Interesse erscheint die Feststellung von BAIL & ZUSUKI, daß die Blutkörperchen auch, nachdem sie in spezifischer Weise gelöst sind, ihr Ambozeptorbindungsvermögen quantitativ behalten. Dagegen dürfte die Ansicht, daß die Hämolyse eine Vorbereitung oder eine Begleitung der an den Blutkörperchen sich abspielenden methämolytischen Reaktionen darstellt, auf Grund der Bindungsversuche nicht berechtigt erscheinen, zumal auch BAIL & ZUSUKI als wesentlich für die Natur der Methämolyse lediglich den Ambozeptor- und Komplementverbrauch anführen.

Was die Frage der übermäßigen Komplementbindung im besonderen anlangt, so ist, wie das schon berührt wurde, die Möglichkeit gegeben, daß die die Komplementbindung vermittelnde Stärke eines Immunserums unabhängig von seiner hämolytischen Kraft erscheint. Auch SCHELLER berichtet über mangelnde Uebereinstimmung von Komplementbedarf und Komplementverbrauch. BROWNING & WILSON haben ein gesetzmäßiges Verhalten der beiden Funktionen im Verlaufe der Immunisierung beschrieben. Es ist danach die Vermittlung der Komplementbindung durch hämolytische Immunsera in frühen Stadien der Immunisierung nur eine geringe, während sie im weiteren Verlauf des Immunisierungsprozesses mit dem Steigen des hämolytischen Titers zunimmt (auf äquivalente Ambozeptoreinheiten berechnet). Beim weiteren spontanen Abfall des hämolytischen Titers bleibt jedoch das hämolytische Bindungsvermögen ein hohes. Diese Befunde dürften wohl auch einer Erklärung durch die Vielheit der Ambozeptoren zugänglich sein, ohne daß man gezwungen wäre, in den hochwirksamen Seris besondere Antikörperarten anzunehmen, welche in den schwachen Immunseris fehlen*). Es könnte sich danach einerseits um eine Verschiedenheit des komplementophilen Apparates handeln, so daß die durch schwach wirksame Immunsera bedingte Komplementbindung nur gewisse Partialkomplemente betrifft, andererseits aber auch um Veränderungen der Avidität im Verlaufe der Immunisierung, welche eine differente Verankerungsfähigkeit der Ambozeptoren zur Folge haben.

Nach alledem ist es jedenfalls vom Standpunkt der Ambozeptortheorie ohne weiteres möglich, die Erscheinungen der Komplementbindung und der lytischen Wirkung unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zu betrachten**). Gerade die Annahme direkter Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement und diejenige der Aviditätssteigerung, welche der an die Zelle verankerte Ambozeptor erfährt, ge-

*) Verwiesen sei auch auf die Angaben FORSSMANS über Komplementbindung an Stromata durch nichthämolytische Antikörper, für welche allerdings strikte Beweise zu fehlen scheinen.

**) Ueber Bedeutung der Komplementkonzentration, Blutmenge etc. (KISS, SCHELLER u. a.) vgl. an späterer Stelle.

währen im Verein mit der Differenzierung von dominanten und nichtdominanten Komplementen einen befriedigenden Ueberblick. Der von Bordet vertretenen Sensibilisierungstheorie kann man allerdings nicht mit dem direkten Beweise der Darstellung des cytotoxisch wirkenden Reaktionsproduktes begegnen. Den Beziehungen zwischen freiem Ambozeptor und Komplement wird ja auch von der Ambozeptortheorie im allgemeinen nur der Charakter einer lockeren, stark dissoziierten Verbindung vindiziert. Andererseits läßt sich aber auch mit Sicherheit nachweisen, daß Beziehungen zwischen den intakten Blutzellen und dem Komplement ohne Interferenz von Ambozeptorwirkung überhaupt nicht existieren.

Die roten Blutkörperchen bilden in dieser Hinsicht eine für die Versuchsanordnung schätzenswerte Ausnahme, indem andersartige Zellen (v. Dungern, Hoke u. a.), ebenso wie aus den Erythrocyten hergestellte Stromata (Muir) mehr oder weniger antikomplementäre Wirkungen besitzen. Es sei dabei dahingestellt, ob es sich in diesen Fällen um eine physikalische Adsorption der ja leicht haftfähigen Komplemente oder um die Funktion an den Zellen sessiler komplementophiler Ambozeptorgruppen handelt (vgl. hierzu Hess & Römer, Römer).

Es kann der Ambozeptortheorie natürlich nicht Abbruch tun, wenn Erscheinungen, welche zunächst im Sinne direkter Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement imponieren durften, eine andersartige Deutung erfuhren.

So sind gegen die Deutung der, übrigens die bakteriziden Serumwirkungen betreffenden, sog. Neisser-Wechsbergschen Komplementablenkung im Sinne einer Aufhebung der Komplementwirkung durch freie Ambozeptoren nicht unberechtigte Einwände erhoben worden (vgl. hierzu Buxton, Gay), welche diesem Phänomen eine Beweiskraft vorläufig nicht mehr zuzuschreiben gestatten*).

Ebenso kann die Wirkung des Schlangengiftes nicht mehr im Sinne von Kyes zur Stütze der Ambozeptortheorie dienen.

Es muß andererseits hervorgehoben werden, daß mit der Widerlegung derartiger Beweisglieder natürlich nicht die geringsten Argumente gegen die Ambozeptortheorie gewonnen werden. Dies trifft auch für eine lange Zeit diskutierte Kombination zu, deren Wirkungsmechanismus auch heute noch nicht hinreichend klar erscheinen dürfte. Es handelt sich dabei um die von Ehrlich & Sachs beschriebene Tatsache, daß aktives Pferdeserum im Verein mit inaktivem Rinderserum Meerschweinchenblutkörperchen löst, daß hingegen die Hämolyse ausbleibt, wenn das Meerschweinchenblut zuvor mit inaktiviertem Rinderserum behandelt und den abzentrifugierten Blutsedimenten Komplement zugesetzt wird wie auch umgekehrt.

Ehrlich & Sachs haben diese Ergebnisse in dem Sinne gedeutet, daß der im Rinderserum vorhandene Ambozeptor an und für sich eine zu geringe Avidität zu den Gewebsrezeptoren besitzt, um mit ihnen zu reagieren, und erst nach der Vereinigung mit dem Komplement (Pferdeserum) reaktionsfähig wird. Nachdem Bordet demgegenüber in der Annahme einer starken Reversibilität der Reaktion zwischen Zelle und Ambozeptor einen, allerdings nicht stichhaltigen, Einwand gefunden zu haben glaubte (denn charakteristisch ist eben nach Ehrlich & Sachs, daß die Reversibilität, wenn man eine solche annehmen

*) Bezüglich der von Morgenroth im Sinne einer Komplementablenkung durch hämolytische Ambozeptoren gedeuteten Versuche sei auf die Ausführungen von Bordet, Ehrlich & Sachs, Morgenroth, verwiesen.

Amiradzibi & Bächer berichten über optimale Wirkung mittlerer Ambozeptormengen bei der Hämolyse (auch Hemmung durch zu große Komplementdosen), vgl. hierzu auch Fleckseder und v. Stejskal.

will, durch die Gegenwart des Komplements aufgehoben wird), haben BORDET & GAY die von EHRLICH & SACHS beschriebene Kombination eingehender studiert. Die genannten Autoren schließen aus der bereits durch KLEIN & BROWNING bekannten Tatsache, daß auch das Pferdeserum durch Digerieren mit Meerschweinchenblut seine Fähigkeit, im Verein mit aktivem Rinderserum hämolytisch zu wirken, verliert und demnach gleichfalls einen Meerschweinchenblutambozeptor enthält, darauf, daß die Hämolyse bei dieser Kombination wesentlich durch den Pferdeambozeptor bedingt ist, der aber zur hämolytischen Wirkung außer dem Pferdekomplement noch eines dritten Bestandteiles, des im inaktiven Rinderserum vorhandenen thermostabilen und von BORDET & GAY als „Rinderkolloid" bezeichneten Stoffes, bedarf. Auf den eigenartigen Mechanismus des Zusammenwirkens von Pferdekomplement und inaktivem Rinderserum als Komplement wird bei der Besprechung der Komplementwirkung noch zurückzukommen sein. Die Tatsache als solche ist dadurch sichergestellt, daß BORDET & GAY auch eine Hämolyse sensibilisierten Rinderblutes durch das Zusammenwirken von aktivem Pferdeserum und inaktivem Rinderserum erhielten, also in einer Kombination, in welcher das Rinderserum unmöglich als Ambozeptor fungieren kann. Gegenüber der Deutung BORDETS & GAYS haben SACHS & BAUER eine Reihe von Einwänden erhoben, die eine weitere eingehende Arbeit über diesen Gegenstand seitens BORDETS & STRENGS veranlaßt haben. Bei dem komplizierten Charakter, welcher den hier zu betrachtenden Verhältnissen zukommt, sei bezüglich der einzelnen Details auf die Originalarbeiten verwiesen.

Von BORDET & STRENG werden insbesondere Versuche angeführt, nach welchen Pferdeserum, welches durch geeignetes Digerieren mit Meerschweinchenblut zwar des Ambozeptors, aber nicht des Komplementes beraubt ist, wohl im Verein mit inaktiviertem Rinderserum, aber nicht im Verein mit Rinderserum, das zuvor mit Meerschweinchenblut behandelt ist, hämolytisch auf Meerschweinchenblutkörperchen wirkt. Daraus schließen die Autoren, daß im Gegensatz zu der Annahme von EHRLICH & SACHS auch der Ambozeptor des Rinderserums von Meerschweinchenblut gebunden wird, und diese Bindung bei Verwendung intakten Pferdeserums zur Komplettierung nur deshalb nicht in Erscheinung tritt, weil die Pferdeambozeptoren zum Hervorbringen des hämolytischen Effekts hinreichen. Wenn man nicht annehmen will, daß es sich um 2 verschiedene Ambozeptoren im Rinderserum handelt, von denen der eine bindungsfähig ist, und durch ein Partialkomplement aktiviert wird, welches nach geeignetem Digerieren des Pferdeserums mit Meerschweinchenblut isoliert erhalten bleibt, so wird man allerdings der Schlußfolgerung von BORDET & STRENG darin folgen müssen, daß die Rinderambozeptoren auch beim Fehlen der Komplemente von den Meerschweinchenblutzellen gebunden werden, ohne daß sich aber daraus irgendein Argument gegen das Vorhandensein direkter Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement ergibt. Im übrigen erscheint für die endgültige Deutung der in Betracht kommenden Tatsachenkomplexe doch noch eine weitere Analyse erforderlich zu sein. Denn die bereits von BORDET & GAY beobachtete und von SACHS & BAUER besonders hervorgehobene Tatsache, daß die mit Pferdeserum behandelten Meerschweinchenblutkörperchen sich auf Zusatz von inaktivem Rinderserum nicht lösen, gibt zu Bedenken gegenüber der von BORDET, GAY & STRENG gegebenen Deutung des Vorgangs Anlaß.

Es sei übrigens darauf hingewiesen, daß die von EHRLICH & SACHS angenommene Auffassung, daß ein Normalambozeptor an und für sich mit den roten Blutkörperchen nicht reagiert, nur das äußerste Extrem der allgemeinen Erfahrung darstellen würde, daß die Avidität der Normalambozeptoren zu den Rezeptoren im Vergleich zu derjenigen der Immunambozeptoren eine geringe ist. Auch sind von SACHS noch eine Reihe weiterer Kombinationen beschrieben worden, die sich der von EHRLICH & SACHS beschriebenen analog verhalten.

Wie dem aber auch sei, so dürfte jedenfalls ein Beweis dafür, daß das Komplement direkt die sensibilisierte Zelle angreift, nicht vorhanden sein. Andererseits sprechen aber doch eine Reihe von Erfahrungen dafür, daß direkte Beziehungen zwischen Ambozeptoren und Komplementen existieren. So sei daran erinnert, daß in der Regel die günstigsten Bedingungen für die Komplettierung der Ambozeptoren bestehen, wenn das Serum der gleichen Tierart als Komplementträger fungiert (vgl. EHRLICH). Ferner seien hier die Beobachtungen MUIRS

erwähnt, nach denen oftmals der Komplementverbrauch der Menge des gebundenen Immunkörpers proportional ist. Verwiesen sei auf die neuerdings erschienenen, diese Fragen systematisch analysierenden vergleichenden Untersuchungen Muirs, welche freilich bei Prüfung der verschiedensten Kombinationen auch Ausnahmen von diesen Gesetzmäßigkeiten ergeben haben*).

Betrachten wir auf Grund der Ambozeptorkonzeption die Modifikationen, welche der Ambozeptor durch gewisse Eingriffe erleiden kann, so ergeben sich drei Möglichkeiten. Die gleichzeitige Funktionstüchtigkeit der cytophilen und komplementophilen Gruppe würde sich ebenso wie das Fehlen von Ambozeptoren dokumentieren. Bei einer isolierten Zerstörung des komplementophilen Apparates würden Modifikationen entstehen, welche die Zellrezeptoren besetzen und derart wirksamen Ambozeptoren den Zugang sperren (cytophile Ambozeptoide). Der Nachweis solcher cytophiler Ambozeptoide ist natürlich nur dann möglich, wenn es gelingt, sämtliche Rezeptoren zu besetzen, und wenn die cytophile Avidität dieser Ambozeptormodifikationen nicht von derjenigen der intakten Ambozeptoren übertroffen wird. Tatsächlich sind von Moreschi Veränderungen der isolytischen Fähigkeit des Menschenserums durch Erhitzen in diesem Sinne gedeutet worden.

Die isolierte Zerstörung der cytophilen Ambozeptorgruppe muß andererseits zur Bildung von Ambozeptormodifikationen führen, welche nicht mehr cytolytisch, wohl aber durch ihre komplementophile Avidität antikomplementär wirken können. So haben insbesondere E. Neisser & Friedemann die von E. Neisser & Döring beobachtete Erscheinung gedeutet, daß bei Urämie das bei 56° inaktivierte Menschenserum die Eigenschaft gewinnt, die hämolytische Wirkung des Menschenserums zu hemmen (vgl. auch ähnliche Beobachtungen von Müller). Maßgebend war für Neisser & Friedemann für diese Auffassung der Umstand, daß das Menschenserum bereits bei niedrigerer Temperatur inaktiviert werden konnte und erst bei höherer Temperatur antihämolytische Wirkungen annahm. Immerhin wird man mit der Deutung des Befundes in Hinblick auf spätere Untersuchungen und mit Rücksicht auf die Erfahrungen, nach denen durch die verschiedenartigsten Faktoren antikomplementäre Wirkungen resultieren können, vorsichtig sein müssen**).

Im übrigen entsprechen komplementophile Ambozeptoide funktionell durchaus den Antikomplementen, die ja von Ehrlich & Morgenroth als Ambozeptoren mit einer besonders starken Avidität zum Komplement aufgefaßt wurden. Freilich stößt die Erörterung der Antikomplementfrage heute auf gewisse Schwierigkeiten. Denn die immunisatorische Erzeugung von Antikomplementen

---

*) Ueber augenscheinlichen Schutz der Inaktivierung des Komplementes im salzarmen Medium durch große Ambozeptordosen vgl. Sachs & Teruuchi.

**) Die Analyse des Neisser-Döringschen Phänomens hat, zumal es ursprünglich als für Urämie spezifisch galt, eine große Reihe von Arbeiten zur Folge gehabt (vgl. v. Bergmann & Keuthe, v. Bergmann & Savini, Hedinger. Hoffmann, Laqueur, Lüdke, Micheli, Senator, Strauss u. a.). Danach besteht das beschriebene Verhalten des Blutserums weder regelmäßig bei Urämie, noch ist es für diese Krankheit charakteristisch. Ueber experimentelle Erzeugung entsprechender Serumveränderungen vgl. Laqueur, Hoffmann, v. Bergmann & Savini. Die letztgenannten Autoren neigen auf Grund von Untersuchungen bei experimenteller Phosphorvergiftung zu der Auffassung, daß der Erscheinung das Vorhandensein komplementbindender Komplexe von Antigenen und Antikörpern in der Blutflüssigkeit zugrunde liegt.

erscheint, wie an späterer Stelle noch zu erörtern sein wird, auf Grund der Erfahrungen über die aus dem Zusammenwirken von Antigenen und Antikörpern resultierenden antikomplementären Wirkungen nicht mehr als erwiesene Tatsache. Die Funktionen der Immunsera müssen daher von der Betrachtung ausgeschlossen werden. Andererseits ist aber bekannt, daß normale Blutsera in zahlreichen Kombinationen antikomplementäre Wirkungen ausüben können, und auf Grund dieser Erfahrungen haben bereits EHRLICH & MORGENROTH den normalen Ambozeptoren eine erhebliche Avidität zum Komplement zugesprochen. Danach können die Normalambozeptoren, soweit sie nicht durch die Konfiguration ihrer cytophilen Gruppen geeignet sind, auf die im speziellen Falle vorliegenden Zellrezeptoren zu wirken, als Antikomplemente fungieren. In gleicher Weise hat SACHS die zuerst bei bakteriziden Seris von PFEIFFER & FRIEDBERGER beschriebenen sog. antagonistischen Serumwirkungen aufgefaßt. Den tatsächlichen Befund, daß Normalsera in gewissen Fällen erst nach dem Digerieren mit derjenigen Blutart, um deren Hämolyse es sich handelt, antagonistische Eigenschaften annehmen, konnte SACHS darauf zurückführen, daß die antagonistische Funktion im Serum präformiert ist, aber durch die nach dem Digerieren mit Blutkörperchen eliminierten lytisch wirkenden Normalambozeptoren larviert wird. Die Erscheinung dürfte mithin als die Folge einer antikomplementären Wirkung der heterologen Normalambozeptoren imponieren. Aber gerade die Frage, in welcher Weise die antikomplementäre Wirkung zustande kommt, ist verschiedenartiger Auffassung zugänglich, und es ist im einzelnen Falle nicht leicht zu entscheiden, ob es sich um Antikomplemente im eigentlichen Sinne oder um antireaktive Funktionen, welche nur die Komplementbindung verhindern, ohne eine direkte Reaktion mit dem Komplement herbeizuführen, handelt, wie das von BORDET & GAY auch für die antagonistischen Serumwirkungen angenommen wurde. Für BORDET & GAY ist in experimenteller Hinsicht der Umstand maßgebend, daß man durch einfaches Verdünnen mit physiol. Kochsalzlösung die hemmende Wirkung in manchen Fällen beseitigen kann, immerhin wäre aber dabei auch die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß es sich um reversible Verbindungen von Komplement und Antikomplement handelt, welche proportional dem Verdünnungsgrade dissoziieren, wobei es allerdings nicht ohne weiteres zu erklären ist, wieso durch das gleiche Moment nicht auch die hämolytische Komplementwirkung verhindert wird*). Uebrigens dürften Befunde von v. LIEBERMANN & v. FENYVESSY über die Wirkung der Verdünnung auf die Komplementwirkung sich in gleichem Sinne erklären (vgl. hierzu LANDSTEINER).

Nach alledem ergibt sich, daß der direkte Nachweis der komplementophilen Ambozeptorgruppe auf nicht unerhebliche Schwierigkeiten stößt. Andererseits darf man aber nicht übersehen, daß die gegen die Ambozeptortheorie erhobenen Einwände sich wesentlich gegen die Deutung von Versuchen in ihrem Sinne richten, ohne indes Beweise gegen das Vorhandensein von direkten Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement zu erbringen. Für die letzteren sprechen aber, wie wir gesehen haben, eine Reihe von Erfahrungen. Schließlich kommt als Beweisglied für das Vorhandensein von komplementophilen Ambozeptorgruppen noch die zuerst BORDET gelungene Erzeugung von Antiambozeptoren in Betracht, welche dem Komplement den Zugang sperren. EHRLICH hatte bereits frühzeitig auf Grund der Ambozeptorkonzeption die Auffassung vertreten, daß zwei Antiambozeptortypen denkbar sind, ein Antikörper der cytophilen Gruppe und ein Antikörper der komplementophilen Gruppe, und EHRLICH & SACHS haben die von BORDET beschriebenen, jedenfalls nicht in die cytophile Gruppe eingreifenden Antiambozeptoren in diesem Sinne aufge-

*) Die besprochenen antikomplementären Wirkungen sind übrigens, ganz abgesehen von der Deutung, insofern auch von einem methodologischem Interesse, als sie die Anwesenheit von Ambozeptoren larvieren können, wie das zuerst MORGENROTH gezeigt hat (vgl. auch MARSHALL & MORGENROTH, BORDET & GAY). Man muß dann, um den Ambozeptornachweis zu führen, die Blutkörperchen zunächst mit dem Serum vorbehandeln und den abzentrifugierten Sedimenten Komplement zufügen.

faßt (vgl. hierzu MUIR & BROWNING). Jedenfalls muß man auf Grund dieser Befunde den Ambozeptoren neben den cytophilen Gruppen noch weitere haptophore Gruppen vindizieren (vgl. hierzu an früherer Stelle). Und wenn man auch diese Befunde wegen der ausgesprochenen Artspezifität der Wirkungen in verschiedener Weise diskutieren kann, so spricht doch der Umstand, daß durch die lediglich am Ambozeptor stattfindende Reaktion die Komplementwirkung ausgeschaltet wird, für eine innige Beziehung zwischen Ambozeptor und Komplement, zumal in anderen Kombinationen, wie sich das aus den Phänomenen der Hämolysebeschleunigung von FRIEDBERGER & MORESCHI ergibt, durch analoge Antikörperkombinationen auch eine Verstärkung der Komplementwirkung herbeigeführt werden kann. Man könnte daher versucht sein, die verschiedene Ausdrucksform bei formal entsprechenden Versuchsanordnungen auf das Fehlen oder Vorhandensein geeigneter komplementophiler Gruppen der interferierenden Antikörper zurückzuführen.

Konstitution und Wirkungsmechanismus der Ambozeptoren erscheinen im Sinne EHRLICHS biologisch verständlich, wenn man den Ambozeptor im physiologischen Leben als funktionsfähigen Bestandteil des Zellprotoplasmas betrachtet. Während die cytophile Gruppe danach der Aufnahme von Nährstoffen dient, wird den komplementophilen Gruppen die Funktion zuerteilt, die zur Verarbeitung verschiedenartiger Nährstoffe dienenden fermentartig wirkenden Komplemente an sich zu fesseln. Dabei ermöglicht es die Polyzeptornatur der Ambozeptoren, eine Vielheit von wirksamen Stoffen in verschiedenartigster Kombination in Aktion treten zu lassen. Die Zweckmäßigkeit der Ambozeptorwirkung kommt auch darin zum Ausdruck, daß der Ambozeptor „die leicht zerstörbaren fermentartigen Komplemente nicht als konstituierenden Bestandteil besitzt, sondern sie im Bedarfsfalle jeden Augenblick aufnehmen kann. Diese Aufnahmefähigkeit beruht nun gerade darauf, daß im Moment, in welchem die haptophore Gruppe einen Fang ausgeführt hat, die Erhöhung der Avidität der komplementophilen Gruppe eintritt, die die Verankerung der benötigten fermentähnlichen Körper bedingt. Wenn wir nun bedenken, daß beim Ambozeptortypus immer eine große Zahl verschiedenartiger Komplemente erfordert wird, werden wir in der genannten Einrichtung einen höchst wunderbaren Sparvorgang des tierischen Organismus erblicken dürfen“ (EHRLICH).

Wenn wir den Mechanismus der Hämolysinwirkung vom Standpunkte der Ambozeptortheorie zusammenfassend betrachten, so bieten in der Tat Aviditätsveränderungen im positiven oder negativen Sinne eine wesentliche Grundlage des Verständnisses. Die Verbindung des freien Ambozeptors mit dem Komplement erscheint demnach mehr oder weniger dissoziiert, und man darf im allgemeinen annehmen (insbesondere für normale Ambozeptoren), daß die Avidität der Ambozeptor-Komplementverbindung zur Zelle eine höhere ist als diejenige des freien Ambozeptors. Regelmäßig wird aber die komplementophile Avidität der Ambozeptoren durch die Vereinigung mit dem Zellrezeptor gesteigert, was eine starke Komplementbindung zur Folge hat. Es werden dann meist nicht nur das zur Wirkung gelangende „dominante“ Komplement, sondern auch die nicht-dominanten Komplemente gebunden. Indessen kommen auch, wie wir gesehen haben, Ausnahmen vor, indem unter Umständen nur gewisse Partialkomplemente zur Ver-

ankerung gelangen und die letzteren einen Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit anderer komplementophiler Gruppen im positiven oder negativen Sinne ausüben können.

Von der Ambozeptortheorie unterscheiden sich andersartige Auffassungen über das Wesen der Ambozeptorwirkung wesentlich darin, daß sie eine strukturchemische Betrachtungsweise entbehren zu können glauben. So wird insbesondere von Bordet & Landsteiner u. a. die Komplementbindung durch die ambozeptorbeladenen Zellelemente als die Folge einer Adsorptionswirkung aufgefaßt, die auszuüben der Komplex im Gegensatz zu seinen Komponenten befähigt ist. Der Gegensatz zwischen Ambozeptortheorie und Sensibilisierungstheorie erscheint daher als ein Teil des Widerstreites der Meinungen, welche in der Auffassung der Antikörperwirkungen überhaupt bestehen. Landsteiner ist für den Spezialfall der hämolytischen Wirkung insbesondere die von ihm und seinen Mitarbeitern (vgl. hierzu Landsteiner & Jagic, Landsteiner & Rock) aufgefundene, aus dem Zusammenwirken von Kieselsäure und Blutserum resultierende hämolytische Wirkung maßgebend. In der Tat bestehen zwischen der Hämolyse durch Kieselsäure und Blutserum, wie das auch Untersuchungen von v. Dungern & Coca dartun, eine Reihe von Analogien. Landsteiner & Rock, welche eine sehr weitgehende Uebereinstimmung kennen gelehrt haben, gelangen daher zu dem Schluß, daß im Falle der Hämolyse durch Kieselsäure und Serum eine wirkliche Komplementreaktion vorliegt. Bezüglich der Einzelheiten sei auf die genannten Arbeiten verwiesen. Immerhin scheinen trotz weitgehender Uebereinstimmung einige Besonderheiten zu bestehen, so daß wir die Frage, ob wirklich die Kieselsäure als ein den Ambozeptor ersetzender Körper aufgefaßt werden kann, dahingestellt lassen möchten. Jedenfalls bleibt der spezifische Charakter der natürlichen Ambozeptorwirkung ein sehr wesentliches Charakteristikum, und gerade der Spezifität der Antikörperwirkungen wird die strukturchemische Betrachtungsweise Ehrlichs am besten gerecht.

IV. Komplemente.

Für eine Definition des Komplements ist bisher ebenso, wie es für die Ambozeptoren gilt, nur das funktionelle Verhalten maßgebend. Komplemente sind normale Serumbestandteile, welche durch Vermittlung des Ambozeptors auf das Antigen wirken und die Lyse oder das Aufhören der Lebenserscheinungen empfindlicher Zellelemente herbeiführen.

Es sind in der Regel mehr oder weniger labile Stoffe, wenngleich auch ausnahmsweise eine größere Thermostabilität gewisser Komplemente bestehen kann (vgl. hierzu Ehrlich & Morgenroth, Rémy). Bei den hämolytischen Serumwirkungen können auch die Bindungsverhältnisse zu einer Differenzierung zwischen Ambozeptor und Komplement dienen, da das Komplement im Gegensatz zum Ambozeptor von den intakten roten Blutkörperchen nicht beeinflußt wird, während andere Zellsuspensionen und auch Blutkörperchenschatten eine antikomplementäre Funktion ausüben. Für die hämolytischen Immunserumwirkungen ist die Entscheidung außerdem dadurch nicht schwierig, daß der Immunambozeptor durch seine Wirkung in stark verdünnten Lösungen und durch die fast ausnahmslose Thermostabilität charakterisiert ist. Dagegen schließt eine Thermolabilität bei normalen Serumwirkungen die Ambozeptornatur nicht aus. Schwierigkeiten können hier dadurch entstehen, daß das komplementhaltige Serum gleichzeitig einen Ambozeptor enthält, ohne hämolytisch zu wirken, (Bindung an nichtdominanter Stelle), so daß die Beziehungen der

Komponenten zu den Blutkörperchen nicht mehr ohne weiteres als Kriterien herangezogen werden können.

A. Vorkommen der Komplemente und Schwankungen des Komplementgehalts.

Der wichtigste und praktisch wesentlich in Betracht kommende Fundort der Komplemente ist das Blutserum (und das Blutplasma). Komplemente sind im Blutserum der meisten daraufhin untersuchten Warmblüter und auch bei Kaltblütern (Noguchi, Lazar, Liefmann, Liefmann & Andreew, Landsteiner & Rock) aufgefunden worden, wenn auch der Grad der Komplementwirkung weitgehend variiert*).

Außer im Blutserum kommen Komplemente in Transsudaten und Exsudaten (Strauss, Strauss & Wolff, Marshall, Hedinger, Lüdke u. a.), auch in Stauungsflüssigkeiten (Shimodaira) vor. Auch die Lumbalflüssigkeit kann bei meningitischen Prozessen Komplementwirkung ausüben (vgl. Weil & Kafka)**). Der Humor aqueus der vorderen Augenkammer enthält nicht normalerweise, aber nach Punktion der vorderen Kammer Komplemente (vgl. Sweet, Römer, Wessely, Schneider u. a.)***).

Was die lang umstrittene Frage, ob die Milch hämolytische Komplemente enthält, anlangt, so dürfte dieselbe im bejahenden Sinne Pflaunders und Moros entschieden sein (vgl. Bertarelli). Jedoch bedarf es zum Nachweis der hämolytischen Komplemente in der Kuhmilch einer bestimmten Kombination (Meerschweinchenblut und Rinderserum als Ambozeptor), und die zuerst nicht bestätigenden Befunde von Bauer & Noeggerath haben darin eine Aufklärung gefunden, daß nur bestimmte Rindersera zum Nachweis des überdies geringen Komplementgehaltes geeignet sind. Hingegen ist der Komplementgehalt des Kuhkolostrums und der Kuhmilch bei Euterentzündungen nach Bauer & Kopf ein erheblicher, so daß von Bauer & Sassenhagen (cf. auch Sassenhagen) dieses unterschiedliche Verhalten zu einer diagnostischen Methode zum Nachweise von Mastitismilch herangezogen werden konnte (vgl. jedoch die Arbeit von Moser, der diesem Verfahren für die praktische Milchkontrolle nur einen bedingten Wert zuspricht; daselbst und bei Bauer auch gute Literaturübersicht über dieses Gebiet †). Die Frauenmilch enthält nach Pfaundler & Moro hämolytische Komplemente, wenn auch, wie Kolff & Noeggerath angeben, ihr Nachweis nicht regelmäßig gelingt und im anderen Falle nur einen geringen Gehalt anzeigt.

Was die *Schwankungen des Komplementgehalts* anlangt, so darf man wohl als allgemeine Regel eine Zunahme der Komplementmenge während des extrauterinen Lebens annehmen, wenn auch, wie das schon erörtert wurde, im fötalen oder juvenilen Serum in vielen Fällen wesentlich Ambozeptormangel besteht (vgl. Lüdke, Rywosch, Pfaundler, Moro, v. Graff & v. Zubrzycki u. a.)††).

Jedoch wird in der Regel schon nach wenigen Tagen oder wenigstens in den ersten Wochen der für erwachsene Individuen geltende Durchschnittswert erreicht (Moro, Lüdke). Nach Moro besteht bei künstlicher Ernährung längere Zeit ein niedrigerer Komplementgehalt, als bei Brustkindern. Verwiesen sei auch auf die Arbeiten von Pfaundler, Moro (Kaumheimer), Heimann, Koch, Findlay, Fua & Noeggerath u. a.), welche die Frage nach der Abhängigkeit des Komplementgehalts von der natürlichen oder künstlichen Ernährung und der Säuglingskonstitution behandeln.

---

*) Im Mäuseserum konnten hämolytische Komplemente, auch für homologe Immunambozeptoren, von Ritz nicht nachgewiesen werden. Ueber den Komplementgehalt von Leichenseris vgl. Gay.

**) Nach Weil & Kafka enthält die Lumbalflüssigkeit bei Paralyse nur Ambozeptoren (für Hammelblut), bei akuter Meningitis das Gesamthämolysin.

***) Ueber Komplemente im Fibrin vgl. Bergel, Ottolenghi, Kindborg.

†) Ueber die hämolytische Wirkung der Kolostralmilch vgl. auch Köbele.

††) Nach v. Graff & Zubrzycki sollen die Komplemente im Nabelschnurserum länger erhalten bleiben, als im mütterlichen.

In einer großen Reihe von Arbeiten finden sich Angaben über Beobachtungen des Komplementgehalts im Tierexperiment.

Während bei manchen Tierarten der Komplementgehalt eine außerordentlich konstante Größe zu sein scheint, bestehen bei anderen mehr oder weniger große Unterschiede bei verschiedenen Individuen der gleichen Art, wie auch zeitliche Schwankungen bei einem und demselben Individuum (MORGENROTH & SACHS)*). Auch das zu praktischen Zwecken vielbenutzte Meerschweinchenserum weist nach allgemeiner Erfahrung nicht unerhebliche Schwankungen der Komplementaktivität auf (vgl. BROWNING & MCKENZIE, MASSOL & GRYSEZ, NOGUCHI & BRONFENBRENNER). Eine künstliche dauernde Erhöhung des Komplementgehalts ist bisher nicht möglich. Wohl gelingt es durch Injektion indifferenter Substanzen (Blutplasma, Bouillon, Aleuronat, Pepton, Kasein, Nuklein, physiologische Kochsalzlösung, Staphylokokken, Terpentinöl und andere) eine vorübergehende Erhöhung des Komplementvorrats hervorzurufen, wie das bereits NOLF & MÜLLER cfr. auch SWEET) angeben. Es handelt sich aber hierbei lediglich um passagere Reizwirkungen auf die komplementproduzierenden Organe, wie sie auch durch Phloridzin (SWEET) oder Pilocarpin (LÜDKE) hervorgerufen werden können. Die Wirkung von Hetol und Hefennukleinsäure hält BUSSE nach eigenen Versuchen für nicht erwiesen. Atoxyl steigert nach So den Komplementgehalt nicht. Darreichung von Schilddrüsensubstanz und auch von Jodpräparaten führt nach den Arbeiten von L. MULLER, FASSIN zu einer Vermehrung der Komplemente (vgl. auch DONZELLO & VENUTI).

Als Folge der Immunisierung mit fremdartigem Blut tritt, wie bereits erwähnt wurde, lediglich Ambozeptorsteigerung ein, während der Komplementgehalt eine dauernde Veränderung nicht erfährt (vgl. BULLOCH, v. DUNGERN, SIMNITZKI). Jedoch konnte SACHS bei genauer zeitlicher Beobachtung gesetzmäßige Schwankungen des Komplementgehalts nach intravenöser Blutinjektion feststellen.

Nach Erscheinen der Ambozeptoren im Blute besteht gleichzeitig mit der Elimination des Blutes ein erstes Stadium des Sinkens des Komplementgehalts, ihm folgt unmittelbar ein zweites Stadium der Komplementvermehrung (übermäßige Regeneration) und daran anschließend ein drittes Stadium, welches zur Norm zurückführt. Werden Tieren solche Blutkörperchen in hinreichender Menge eingespritzt, für die sie bereits normalerweise Ambozeptoren besitzen, so tritt durch die Komplementbindung unmittelbar im Anschluß an die Injektion Komplementverlust ein, der jedoch rasch wieder ersetzt wird, wie das zuerst die Untersuchungen von SCHÜTZE & SCHELLER gezeigt haben (vgl. hierzu auch BATTELLI und LEFMANN)**). Nach TROMMSDORFF ist die Regeneration der Komplemente nach einem derart hervorgerufenen Aufbrauch bei resistenzschwachen Tieren mehr oder weniger reduziert. Injektion kleiner Blutmengen hat nach BESSAU & PAETSCH keine deutlichen Veränderungen des Komplementgehalts zur Folge.

Eine Abnahme des Komplementgehalts ist bei zahlreichen experimentellen Schädigungen beobachtet worden, zuerst von EHRLICH & MORGENROTH bei der Phosphorvergiftung (vgl. hierzu LÜDKE, v. BERGMANN & SAVINI).

Nach den Angaben der Literatur bewirken ferner Komplementverminderung chronische Eiterung und Abszeßbildung (MÉTALNIKOFF, SIMNITZKI, LÜDKE), Nahrungsentziehung (BENTIVENGA & CARINI, LÜDKE), Alkoholvergiftung (ABBOT & BERGEY), experimenteller Pankreasdiabetes (SWEET), Thyreoidektomie (FASSIN, L. MULLER), taurocholsaures Natrium, pikrinsaures Kalium, Toluylen-

---

*) Ueber Variationen im Komplementgehalt menschlicher Transsudate und Exsudate (auch des menschlichen Blutserums) vgl. die Arbeiten von H. STRAUSS, LÜDKE, MARSHALL und vielen anderen.

**) Natürlich kann die Injektion aller antihämolytisch wirkenden Stoffe auch in vivo eine Verminderung des Komplementgehalts zur Folge haben (cf. auch Angaben von BARRATT und YORKE über — sehr geringe — Abnahme von Ambozeptor und Komplement bei experimenteller Hämoglobinämie).

diamin, Alttuberkulin (Lüdke). Bezüglich des Einflusses der Schilddrüse sei besonders auf die Arbeiten von L. Muller verwiesen, nach denen der bei Entfernung der Schilddrüse eintretende Komplementschwund durch Schilddrüsenbehandlung (aber nicht durch einfache Jodbehandlung) verhindert werden kann. Ob die von Nagelschmidt angegebene Abnahme des hämolytischen Vermögens nach Kälteeinwirkung auf Komplementmangel zu beziehen ist, läßt sich nicht entscheiden. Trommsdorff sah nach Abkühlung, Ermüdung, Hunger, Blutentziehung, Darreichung von Alkohol und Opium keine konstanten Differenzen eintreten und fand auch bei derart geschwächten Tieren in der Agone keine Abweichung von der Norm. Auch Lüdke ist bezüglich der Wirkung von Aderlässen zu einem eindeutigen Ergebnis nicht gelangt. Bei Temperatursteigerungen kam Lüdke zu wechselnden Ergebnissen. Nach Friedberger & Bettac bleibt der Komplementgehalt bei dem durch Fieberstich erzeugten künstlichen Fieber des Kaninchens konstant (cf. auch Rolly & Meltzer). Während der Gravidität fand Lüdke den Komplementgehalt normal (vgl. hierzu Angaben von Savtchenko über Sinken des Komplementgehalts nach der Geburt beim Menschen)*).

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit der Bestimmung des menschlichen Komplementgehalts unter verschiedenen Bedingungen**).

Ueber Bestimmungen des Komplementgehalts bei erwachsenen Menschen unter wechselnden äußeren Bedingungen sei insbesondere auf die Arbeiten von Moro & Lüdke verwiesen. Die Untersuchungen über den Einfluß von Krankheiten (vgl. Kentzler, Lüdke, Moro, Shirensky und viele andere) haben keine diagnostisch verwertbaren Ergebnisse gezeitigt***). Beim Erwachsenen scheinen überhaupt die Differenzen sehr regellos zu sein. Dagegen ist nach Moro (Moro & Potpeschnigg) der Komplementgehalt bei Infektionskrankheiten im juvenilen Alter (insbesondere bei Typhus, Pneumonie und Tuberkulose) gegenüber demjenigen bei gesunden Kindern und bei nicht infektiösen Krankheiten gesteigert. Moro glaubt diesem Umstand eine prognostische Bedeutung beimessen zu können und erblickt in einem niedrigen Komplementtiter bei Infektionskrankheiten ein ungünstiges Symptom. Nach subkutaner Infusion von physiologischer Kochsalzlösung sah Moro bei Säuglingen eine Steigerung der hämolytischen Fähigkeit des Blutes eintreten. Verwiesen sei auch auf die Angaben von Meyer & Emmerich, Moro & Noda über Komplementmangel bei paroxysmaler Hämoglobinurie.

Wenn sich bisher auch keine diagnostisch brauchbaren Unterschiede bei den Untersuchungen über den Komplementgehalt ergeben haben, so ist es doch nicht ausgeschlossen, daß eine im Sinne Ehrlichs auf breitester Basis ausgeführte Untersuchung, d. h. unter Heranziehung der verschiedenartigsten Komplexe von ambozeptorbeladenen Zellelementen, zu pathognomonisch verwertbaren Differenzen führt. Bei der Vielheit der Komplemente können natürlich die einzelnen Komplementfunktionen unabhängig variieren, wie das tatsächlich bereits Erfahrungen von Marshall, Morgenroth & Sachs gezeigt haben.

Die Methodik der quantitativen Komplementbestimmung muß der komplexen Konstitution Rechnung tragen. Eine einfache Bestimmung der hämolytischen Serumwirkung, welche zu der Kenntnis des „hämolytischen Blankwertes" (Moro) führt, erlaubt daher über den Komplementgehalt noch nichts Bestimmtes auszusagen, da das Ergebnis ebenso sehr eine Funktion des vorhandenen Ambozeptors wie des Komplementvorrats darstellt. Am rationellsten erscheint es daher, die Mitwirkung der im Serum vorhandenen Ambozeptoren

*) Ueber den Einfluß von Röntgenbestrahlung auf die Komplemente vgl. E. Fränkel (wesentliche Abschwächung nur bei ganz großen Dosen).

**) Nach Gay & Ayer soll der Komplementgehalt bei Frauen durchschnittlich geringer als bei Männern sein.

***) Auf zahlreiche Arbeiten, welche das hämolytische Vermögen bei Krankheiten etc. betreffen, die komplexe Konstitution aber vielfach nicht berücksichtigen, ist bereits an früherer Stelle hingewiesen worden.

auszuschließen. Hierzu genügt es bereits, die Blutkörperchen mit Immunambozeptoren stark zu beladen, so daß gegenüber diesem Ambozeptorüberschuß geringe Normalambozeptormengen nicht mehr in Betracht kommen. Allerdings sind auch hierbei, wie das Moro insbesondere für menschliches Blutserum hervorgehoben hat, die Bedingungen nicht ganz einwandsfrei, da die komplettierende Funktion sich sowohl auf die Immun-, als auch auf die Normalambozeptoren beziehen kann. Um dies zu vermeiden, kann man menschliche Normalambozeptoren in konstanter, reichlicher Menge an Stelle der Immunambozeptoren verwenden oder die Mitwirkung menschlicher Ambozeptoren überhaupt ausschalten. Auch erscheinen Moro die üblichen vom Kaninchen gewonnenen Immunambozeptoren für die Aktivierung durch Menschenkomplement nicht besonders geeignet zu sein, was ja auch der Ansicht Ehrlichs & Morgenroths entspricht, daß die Bedingungen für die Komplettierbarkeit im allgemeinen um so günstiger sind, je näher die Ambozeptor und Komplement spendenden Tierarten einander stehen. Aus diesen Gründen sind für klinische Zwecke als Kombinationen auch Hammelblut und Immunserum vom Affen (Lüdke), sowie Menschenblut und Immunserum vom Kaninchen (Pfaundler) vorgeschlagen worden. Für die Zwecke der Komplementbestimmung in der Klinik hat Moro bestimmte Verfahren ausgearbeitet und als klinische Alexinproben bezeichnet. Im allgemeinen sind jedenfalls Reihenversuche ratsam, in denen die minimale noch komplett lösende Komplementmenge bestimmt wird. Man hat sich dabei des Umstandes zu erinnern, daß der Komplementbedarf in bestimmten Grenzen der Ambozeptormenge umgekehrt proportional ist, und arbeitet, um quantitative Differenzen leichter erkennen zu können, zweckmäßig mit einem nicht zu eng bemessenen Ambozeptorüberschuß.

B. Allgemeines Verhalten der Komplemente.

Als allgemeines Charakteristikum für die verschiedenen Komplementfunktionen kann eine erhebliche Labilität gelten. So verlieren die Sera beim Lagern (auch im Eisschrank) in mehr oder weniger kurzer Zeit ihre Komplementwirkung. In verdünnten Serumlösungen kann die Abschwächung rascher erfolgen (Massol & Grysez). Sehr rasch schwindet die Komplementfunktion, tritt die Inaktivierung der Komplemente ein bei Einwirkung höherer Wärmegrade.

In dieser Hinsicht bestehen vielfache quantitative Unterschiede, im allgemeinen hört aber die Komplementwirkung nach $^1/_2$-stündiger Erhitzung auf 55° auf. Komplementwirkungen, welche diesem Angriff widerstehen (thermostabile Komplemente), sind nur in Ausnahmefällen beschrieben worden (Ehrlich & Morgenroth, Rémy). Dagegen genügen vielfach erheblich niedrigere Temperaturen zu einer vollständigen Inaktivierung. Komplemente der Kaltblütersera werden z. B. bereits bei 45—48° inaktiviert (Noguchi, Lazar). Auch das Meerschweinchenserum verliert in der Regel schon nach $^1/_4$-stündigem Erhitzen auf 55° seine Komplementwirkung. Nähere Zahlenangaben über die Inaktivierungstemperaturen finden sich bei Manwaring, Famulener & Madsen, Husler und anderen; individuelle Variationen sind häufig. Gegenüber dem Einfluß tieferer Temperaturen sind dagegen die Komplemente sehr resistent, selbst die Temperatur der flüssigen Luft schädigt nach Petrie & Lüdke die Komplementwirkung nicht*).

---

*) Man hat vielfach versucht, als Ursache für das Inaktivieren durch Erwärmen die durch Hitzeeinwirkung entstandenen Veränderungen der Reaktionsfähigkeit des Serums verantwortlich zu machen. So hat v. Liebermann auf die Steigerung der Hydroxylionenkonzentration beim Inaktivieren hingewiesen (vgl. auch Seligmann), ohne daß aber eine Reaktivierung durch Säurezusatz gelang. Dagegen wird nach Davidsohn die Reaktion des Serums durch Erhitzen nicht geändert, wenn das Entweichen von Kohlensäure verhütet wird. Traube weist auf die Erniedrigung der Oberflächenspannung hin und betont in chemischer Hinsicht die Hydrolyse. Ferner sind zur Differenzierung aktiver und inaktiver Sera herangezogen worden die Globulinvermehrung und Alkalialbuminatbildung (Dieudonné & Moll), Fällung durch kolloidales Eisenhydrat (Cernovodeanu & Henri), Globulinfällung mittels destillierten Wassers (Sachs & Altmann, Citron), Lecithinausflockung (Toyosumi), Säurefällung (Sachs).

Ebenso wie die Wärme schädigt das Licht die Komplementfunktion*). Eine rasche Inaktivierung gelingt nach Lichtwitz durch die Kombination mit fluoreszierenden Stoffen. Zerstörung durch ultraviolettes Licht beschreiben Baroni & Jonesco-Mihaiesti. Inaktivierung der Komplementfunktion erfolgt ferner durch Säurewirkung (Ehrlich & Morgenroth), durch Alkali (Ehrlich & Sachs). Die Komplementwirkung wird ferner aufgehoben durch Schütteln des Serums mit Aether (Kyes & Sachs, vgl. auch Sclavo, Ottolenghi & Mori), in gleicher Weise auch durch Alkohol (cf. hierzu auch Kiss). Auch durch Fermentwirkung können komplettierende Sera inaktiviert werden. Zunächst gelang auf diesem Wege die Inaktivierung Ehrlich & Sachs mittels der Papainverdauung. Michaelis & Skwirsky beschreiben die Inaktivierung der Komplementwirkung durch rein proteolytische Fermente (Pankreatin, Steapsin).

Von besonderem theoretischen Interesse erscheint die später noch näher zu behandelnde und wohl auch als fermentativ aufzufassende Inaktivierung der Komplemente durch Cobragift (vgl. Flexner & Noguchi, Noc, Morgenroth & Kaya, Sachs, Braun, Omorokow, Sachs & Omorokow, Ritz). Bemerkenswert ist für die Komplementinaktivierung durch Cobragift die Abhängigkeit von der Serumkonzentration, indem, wie Omorokow gezeigt hat, eine vollständige Inaktivierung nur bei geeigneter Konzentration gelingt**). Es handelt sich hierbei um ein auch für einige andere Formen der Komplementinaktivierung geltendes Verhalten. Wie nämlich Sachs & Teruuchi gezeigt haben, wird die Komplementwirkung durch Digerieren des Meerschweinchenserums im salzarmen Medium aufgehoben. Stellt man nun eine Salzarmut des Mediums durch Verdünnen des Meerschweinchenserums mit destilliertem Wasser her, so ist natürlich eine bestimmte Serumverdünnung erforderlich, um die Salzkonzentration in hinreichender Weise herabzusetzen. Bei stärkeren Verdünnungen aber nimmt die Komplementinaktivierung wieder ab. Das Optimum der Inaktivierung ist danach bei einer 9—10-fachen Wasserverdünnung gelegen.

Bemerkenswert ist für diese Inaktivierungsform, daß die Inaktivierbarkeit mit dem Alter der Meerschweinchensera abnimmt, und daß es auch durch kurzes Erhitzen auf 51° gelingt, eine Resistenz des Komplements gegenüber der Wasserwirkung herbeizuführen. Bei niedriger Temperatur (0°) bleibt die Inaktivierung aus, was übrigens auch bei der Inaktivierung durch Cobragift der Fall ist.

Sachs & Teruuchi hatten zur Erklärung ursprünglich angenommen, daß der wirksame Faktor ein im Serum vorhandenes Ferment ist, das nur in einer gewissen Konzentration wirkt. Nach den weiteren Erfahrungen dürfte es aber entbehrlich erscheinen, dieser Hypothese zu folgen. Einerseits hat nämlich Tsuda gezeigt, daß bei Verwendung von normalem Rinderserum die Verhältnisse insofern anders liegen, als gerade älteres Rinderserum für die Inaktivierung im salzarmen Medium sehr geeignet ist. Andererseits haben Sachs & Altmann die erhebliche Abhängigkeit der Vorgangs von der Reaktion des Mediums kennen gelehrt. Danach kann sowohl saure als auch alkalische Reaktion die Inakti-

*) Sauerstoffentziehung schädigt nach Simnitzki die Komplementwirkung nicht.

**) Hieraus erklärt sich auch die bereits von Braun beobachtete, allerdings andersartig gedeutete scheinbar paradoxe Tatsache, daß beim Digerieren absteigender Mengen von Serum mit Cobragift in gleichem Volumen die Komplementhämolyse nur in den die größten Serummengen enthaltenden Röhrchen ausbleibt.

vierung hindern*). Dagegen kann auch bei 0° durch geeignete Veränderung der Reaktion (Alkaleszenz) die Komplementinaktivierung durch Wasser herbeigeführt werden (vgl. hierzu SACHS). Es liegt daher nahe, Veränderungen der Globuline eine Rolle bei dem Zustandekommen des Phänomens zuzuschreiben**).

Auch durch einfaches Schütteln können die Komplemente inaktiviert werden, wie das zuerst JACOBY & SCHÜTZE gezeigt haben (vgl. hierzu die Arbeiten von ZEISSLER, STÜHMER, NOGUCHI & BRONFENBRENNER, COURMONT & DUFOURT, RITZ). Der Vorgang ist in hohem Maße von Zeit, Temperatur, Menge und Volumen abhängig und findet, wie RITZ gezeigt hat, die optimalen Bedingungen bei einer geeigneten (10-fachen) Serumverdünnung***).

Was die Wirkung der verschiedenartigen Salze auf die Komplemente anlangt, so handelt es sich hier vielfach um Wirkungen, die wir als „antireaktive“ zusammenfassen können, d. h. um Einflüsse, welche die Komplementfunktion nicht dauernd zerstören, sondern nach der Elimination der schädlichen Noxe wieder schwinden.

So ist bereits aus Untersuchungen von NOLF, MARKL, EHRLICH & SACHS, SACHS bekannt, daß erhöhte Kochsalzkonzentrationen die Wirkung des Komplements verhindern, ohne es zu zerstören. Wie FRIEDBERGER gezeigt hat, kann sogar ein erhöhter Kochsalzgehalt eine Konservierung der Komplemente ermöglichen. Weitere Untersuchungen über diese Fragen rühren von MANWARING, HEKTOEN & RÜDIGER, FRIEDBERGER, NOGUCHI, GENGOU, v. DUNGERN & COCA, RUFFER & CRENDIROPOULO, v. EISLER, KISS, PRIBRAM, FROUIN & LEDEBT u. a. her. Es bestehen danach recht erhebliche Unterschiede in dem Hemmungsvermögen äquimolekularer Lösungen. So wirkt Ammonsulfat ziemlich stark (EHRLICH & SACHS, FUHRMANN), HEKTOEN & RÜDIGER schreiben den Calcium-, Barium- und SO_4-Ionen eine besonders starke Hemmung zu. Nach FRIEDBERGER sind Magnesiumsulfat, Chlorcalcium, Kaliumjodat und Natriumjodat, Bariumchlorid für die Komplementwirkung besonders ungünstig (vgl. auch v. DUNGERN & COCA, PRIBRAM), GENGOU berichtet über die hemmende Wirkung des Natriumcitrats. Auch NOGUCHI, auf dessen systematische Untersuchungen verwiesen sei, hat die stärkste hemmende Wirkung bei Calcium- und Bariumsalzen gefunden. Nach Elimination der schädigenden Salze ist die Komplementwirkung nach den übereinstimmenden Angaben der Autoren in weitem Maße restituierbar, wenn sie auch oft unterhalb der ursprünglichen Höhe bleibt (siehe NOGUCHI). Ueber die Ursachen der Salzwirkungen bestehen Meinungsverschiedenheiten, indem einerseits das Wesen der Salzwirkung in einer Bildung von unwirksamen Komplexen zwischen Salzen, resp. Ionen und Komplement erblickt wird (HEKTOEN & RÜDIGER, MANWARING), andererseits auf eine einfache Hemmung der Reaktionsfähigkeit des Komplements zurückgeführt wird, wie das wohl der Ansicht der meisten Autoren entspricht.

Ebenso wie bei der Salzwirkung kommen auch bei Säure- und Alkaliwirkungen reversible Hemmungserscheinungen vor. Genügend starke Säure- oder Alkalikonzentrationen bewirken, wie bereits erwähnt, eine dauernde Inaktivierung des Komplements. Bei geringgradiger Säure- oder Alkaliwirkung wird indes die hämolytische Wirkung durch Neutralisieren wiederhergestellt (NOGUCHI). Jedoch ist es hier oft schwierig zu unterscheiden, ob es sich um

*) Da sowohl Säure, als auch Alkali die Inaktivierung des Komplementes im salzfreien Medium hindern können, dürfte wohl eine Inaktivierung durch Alkali, wie sie neuerdings BRONFENBRENNER & NOGUCHI als Ursache des Phänomens anzunehmen scheinen, nicht in Frage kommen.

**) Streng zu trennen von der dauernden Inaktivierung im salzarmen Medium ist übrigens das bereits von BUCHNER & ORTHENBERGER beobachtete Ausbleiben der Hämolyse im salzarmen Medium, dessen Ursache durch die Untersuchungen von FERRATA ergründet worden ist, und auf welches später eingegangen wird.

***) Bezüglich der noch nicht hinreichend geklärten Ursachen (Alkaliwirkung?, Oxydation?, alleinige mechanisch-physikalische Schädigung?), vgl. die zitierten Arbeiten.

Wirkungen auf das Komplement handelt, da auch die Ambozeptorbindung von der Reaktion beeinflußt werden kann (hierüber vergleiche die Arbeiten von Hektoen, v. Liebermann, v. Eisler, Michaelis & Skwirsky, Moruzzi, Rondoni). Hektoen, v. Liebermann, v. Eisler berichten über reversible Alkaliwirkungen auf das Komplement. Beweisender erscheinen die Untersuchungen von Michaelis & Skwirsky, nach denen geeignete Säurereaktionen die Komplementwirkung hindern, ohne das Komplement zu zerstören.

Erwähnt seien in diesem Zusammenhang auch die Untersuchungen Gramenitzkis über die Regeneration des durch Erhitzen inaktivierten Komplements. Danach wird die komplettierende Wirkung durch kurzdauerndes Erhitzen abgeschwächter oder inaktivierter Sera beim Aufbewahren wieder verstärkt. Die Regeneration tritt bei höherer Temperatur rascher ein als in der Kälte. Es ergab sich ferner, daß das Komplement im konzentrierten Serum gegenüber Temperatureinflüssen empfindlicher ist als in Serumverdünnungen und sich nur in geringerem Grade regeneriert. Gramenitzki erblickt eine Analogie zu dem Phänomen der Regeneration der Komplemente in der Beobachtung Traubes, daß die durch geringe Erwärmung des Serums erfolgende Veränderung der Oberflächenspannung nach einem mehr oder minder langen Zeitraum spontan zur Norm zurückkehrt.

Nicht ohne weiteres zu übersehen ist der Wirkungsmechanismus der gegen die Komplementfunktion gerichteten Faktoren dann, wenn das schädliche Agens aus dem Reaktionsgemisch nicht entfernt werden kann, wie das insbesondere bei Säuren, Alkalien und einer Reihe von Salzen möglich ist. Man kann dann eigentlich nur von antikomplementären Wirkungen im allgemeinen sprechen, ohne die Frage zu entscheiden, ob Komplementinaktivierung, antireaktive Wirkung oder Komplementbindung im weiteren Sinne vorliegt. In letzterer Hinsicht kommt besonders der Umstand in Betracht, daß die Komplemente im Gegensatz zu den Ambozeptoren durch Flächenanziehung an körnige oder kolloidale Stoffe verschiedenster Art leicht adhärieren.

So hat wohl als der erste v. Dungern gezeigt, daß die verschiedenartigsten tierischen Gewebszellen, Bakterienaufschwemmungen, Hefezellen etc. ein starkes Bindungsvermögen für Komplemente besitzen, und Ehrlich & Sachs haben angenommen, daß in derartigen Fällen die Fixation der Komplemente wesentlich auf physikalischer Adsorption und nicht auf eigentlicher chemischer Bindung beruht*). (Vgl. hierzu auch Wilde, Hoke, Levene & Baldwin, Hess & Römer u. a.) Die komplementbindende Funktion ist unter den Zellsuspensionen weit verbreitet, und nur die roten Blutkörperchen bilden, wie schon erwähnt, eine Ausnahme, während die Blutkörperchenstromata gleichfalls Komplemente absorbieren. In ähnlicher Weise wirken nun eine große Reihe von Stoffen antikomplementär, so der Schleim des Carraghenmooses (v. Lingelsheim), Glykogen, Inulin, Pepton, Albumosen (Löwenstein, Wendelstadt, Wassermann & Citron, Epstein), Gelatine (Wassermann & Citron), Tuberkulin, Urin, Extrakte aus verschiedenen Geweben, Extrakte aus Gewürzen, Formalin, Natriumsulfit und andere (Uhlenhuth, Weidanz & Borchmann), Kasein, Sidosterin, Kieselgur, Quarzsand, Kreide, Kohle (Landsteiner und v. Eisler), Kaolin, koaguliertes Serumeiweiß, Eiweißniederschläge (durch Kieselsäure oder Abrin erzeugt [Landsteiner & Stankovic]), indifferente chemische Niederschläge [Seligmann, Hailer]**). Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man diese vielseitigen Erscheinungen als Folge kolloidaler Absorptionsreaktionen auffaßt. Mit Knochenkohle, Hautpulver, Lykopodium und Kieselgur haben zuerst Ehrlich & Sachs Komplemente zu absorbieren versucht, jedoch die genannten Stoffe nicht besonders geeignet gefunden.

---

*) Es soll dabei dahingestellt bleiben, ob in manchen Fällen auch die Bindung an Organzellen durch echte komplementophile Gruppen veranlaßt wird (vgl. Römer, Hess & Römer).

**) Ob die jüngst von Rosenthal & Severin beschriebene Inaktivierung des Komplementes durch Kaliumhexatantalat gleichfalls, wie es bei der resultierenden Ausflockung naheliegend erscheint, durch Adsorption bedingt ist, muß vorläufig dahingestellt bleiben.

Es spielt bei derartigen Absorptionen, wie es scheint, der Grad der Serumverdünnung eine nicht unwesentliche Rolle. Man darf wohl im allgemeinen sagen, daß mit zunehmender Serumverdünnung auch die Adsorption der Komplemente zunimmt (vgl. hierzu die Versuche von ANDREJEW mit Kieselgur und Kohle). Besonders stark ist die zuerst von LANDSTEINER & STANKOVIC beschriebene Absorption der Komplemente durch Kaolin (vgl. hierzu auch FRIEDBERGER & SALECKER)*). In Uebereinstimmung mit der Adsorbierbarkeit der Komplemente durch kolloidale Stoffe steht es, daß auch bei der Kerzenfiltration Komplement zurückgehalten wird, wie das zuerst EHRLICH & MORGENROTH (vgl. hierzu auch NEISSER & DÖRING, LÜDKE) gezeigt haben. Eine besondere eingehende Studie über Filtration der Serumkomplemente rührt von MUIR & BROWNING her.

Von Interesse sind dabei die Angaben, daß einerseits erhöhter Salzgehalt des Serums (5 Proz. Kochsalz) Permeabilität bedingt (cf. auch MASSOL & NOWACZYNSKI), andererseits vorherige Serumpassage zu dem gleichen Ziel führt. Vielleicht erklärt sich durch den letzteren Umstand auch die Tatsache, daß ebenso wie bei der Adsorption im Reagenzglase nach ANDREJEW auch bei der Filtration die Abnahme der Komplementwirkung mit der Serumverdünnung zunimmt. Man kann sich vorstellen, daß durch die Umhüllung mit Serumeiweiß die Adsorptionsfähigkeit schwindet, wie das in ähnlicher Weise auch P. SCHMIDT auf Grund analoger Befunde annimmt. v. DUNGERN hat bereits darauf hingewiesen, daß die antikomplementäre Wirkung von Zellsuspensionen durch vorheriges Verweilen im Serum aufgehoben wird.

Von weiteren die Komplementwirkung hemmenden Stoffen sind nach den Untersuchungen TSURUSAKIS Harnstoff, Schwefelharnstoff, Urethan, Guanidinkarbonat zu nennen. Nach GOLDSCHMIDT & PRIBRAM (vgl. auch v. EISLER) wirken ferner eine Reihe von Narkotica und Alkaloiden antikomplementär, und die Verfasser weisen insbesondere auf einen Parallelismus zwischen hämolytischer, antikomplementärer und Lecithinsuspensionen ausflockender resp. aufhellender Wirkung hin. (Nach Ansicht der Autoren Folgen einer einheitlichen Ursache, Herabsetzung der Oberflächenspannung.)

Ein derartiger Parallelismus zwischen antikomplementärer und hämolytischer Wirkung besteht, wie das bereits die Untersuchungen von SACHS & ALTMANN, sowie von NEUFELD & HAENDEL ergeben haben, auch bei den Wirkungen gewisser Lipoide und der Gallensäuren. Unter den lipoidartigen Stoffen sind antikomplementäre Funktionen weit verbreitet, und ihre Kenntnis ist mit Rücksicht auf die WASSERMANNsche Syphilisreaktion, bei welcher ja Lipoidgemenge als Reagentien benutzt werden, von besonderer Bedeutung.

So ist von SACHS & ALTMANN über antikomplementäre Wirkungen von Seifen (cf. auch HESSBERG u. a.), von LEVADITI & YAMANOUCHI über antikomplementäre Wirkung der gallensauren Salze berichtet worden. Daß bei den genannten lipoidartigen Stoffen ein Parallelismus zwischen hämolytischer Kraft und antikomplementärer Wirkung besteht (die hämolytische Wirkung wird dabei

*) FRIEDBERGER & SALECKER wiesen darauf hin, daß bei unverdünntem hämolytischen Serum eine absolute Differenz zwischen Ambozeptor und Komplement besteht, und sie denken daran, durch eine bisher allerdings nicht gelungene Isolierung des Komplements aus dem Kaolin zu einer völligen Trennung von Ambozeptor und Komplement gelangen zu können. Prinzipiell entspricht die Beobachtung den gleichsinnigen älteren Angaben von MUIR & BROWNING über die Filtration von Ambozeptorkomplementgemischen durch Berkefeldfilter (cf. auch ANDREJEW).

durch das komplettierende Serum als solches aufgehoben), zeigen auch Untersuchungen von Bauer, sowie diejenigen von Sachs & Rondoni. Die letztgenannten Autoren konnten nämlich feststellen, daß ein Zusatz von Lecithin zu Seifenlösung, der nach Untersuchungen von F. Sachs die Seifenhämolyse hemmt, auch die antikomplementäre Wirkung der Seife erheblich reduziert. Aehnliche Beziehungen zwischen hämolytischer und antikomplementärer Funktion ergeben sich auch aus den Studien von Browning, Cruickshank und Mc Kenzie über das Verhalten von Lipoidfraktionen, Lecithin, Cholesterin etc. und ihrer Mischungen. Antikomplementäre Wirkungen des Lecithins sind bereits von Wassermann & Citron, sowie von Landsteiner & v. Eisler beschrieben worden. Antikomplementäre Wirkungen werden ferner ausgeübt nach Landsteiner & Stankovic durch Cholesterin, Protagon, Tristearin (nicht durch Cholesterinacetat und -benzoat), nach Wassermann & Citron durch Neutralfette, nach Frouin durch Olivenöl, Triolein und andere, nach Ohkubo durch die lipoidartigen Bestandteile der Pyocyanase. Diese antikomplementären Wirkungen werden meist auf eine physikalische Adsorption, bedingt durch die kolloidale Natur der Lipoidlösungen, bezogen, und es spricht hierfür besonders die Tatsache, daß bei alkoholischen Lipoidextrakten vielfach die Art der Herstellung bei gleicher quantitativer Zusammensetzung für den Grad der antikomplementären Wirkung maßgebend ist (Sachs & Rondoni, Browning & Mc Kenzie, Hessberg, Gatz & Inaba u. a.), sowie daß in der Regel die antikomplementäre Wirkung alkoholischer Organextrakte in der Kälte markanter in Erscheinung tritt als bei höherer Temperatur (Jakobsthal, Guggenheimer, Altmann und Zimmern). Zu nennen ist in dieser Hinsicht schließlich auch die bereits von Sachs & Rondoni hervorgehobene Tatsache, daß auch durch Alkoholzusatz sowohl die antikomplementäre als auch die hämolytische Wirkung verstärkt wird (vgl. hierzu auch Kiss). Kiss weist bezüglich des Alkohols selbst auf bestehende Beziehungen zwischen antikomplementärer und lytischer Wirkung hin und erblickt in dem Parallelismus, der bei vielen Lipoiden und Lipoidlösungsmitteln zwischen hämolytischer und antikomplementärer Wirkung besteht, den Ausdruck einer gleichsinnigen Wirkung, nämlich einer „Vergiftung" der Zellen und der Komplemente. (Ueber Alkoholhämolyse vergleiche auch Schultz.) Es sei in dieser Hinsicht auf die Ausführungen von Kiss verwiesen; mit der Einführung des Begriffes „Komplementgifte" dürfte wohl nichts Wesentliches gewonnen sein.

Neufeld & Haendel, sowie Sachs & Altmann diskutieren die Möglichkeit, daß es sich bei den antikomplementären Wirkungen der Lipoide um eine kombinierte Wirkung handeln könne, die in einer Reaktion der Lipoide mit gewissen Bestandteilen des komplementierenden Serums bestände und erst sekundär zur Komplementbindung führte. Man muß ja überhaupt, worauf Wassermann & Citron mit Nachdruck hingewiesen haben, stets bei antikomplementären Wirkungen in Erwägung ziehen, daß man nicht imstande ist, die zu untersuchenden Stoffe mit Komplementen isoliert in Aktion treten zu lassen. Mit den Komplementen werden immer gleichzeitig die übrigen Bestandteile des als Komplementträger fungierenden Serums in das Reaktionsgemisch eingeführt, so daß a priori die Frage gar nicht entschieden werden kann, ob die beobachtete antikomplementäre Wirkung eine direkte Funktion des untersuchten Stoffes oder erst indirekt durch eine Reaktion mit gewissen Serumbestandteilen veranlaßt ist.

Die Kenntnis der antikomplementären Wirkung von Lipoiden hat vielfach zu dem Bestreben geführt, auch die antihämolytischen Wirkungen von Zellsuspensionen, resp. von Organextrakten auf ihren Gehalt an Lipoiden zu beziehen.

Tatsächlich wirken, wie das übrigens bei der hemmenden Wirkung der isolierten Lipoide nicht anders zu erwarten ist, auch die Lipoidextrakte aus Organemulsionen oder aus Blutserum mehr oder weniger antikomplementär, was ja insbesondere für die alkoholischen Organextrakte aus den Erfahrungen bei der Wassermannschen Reaktion allgemein bekannt ist. Daß auch durch Aetherextraktion aus Blutzellen antihämolytische Stoffe erhalten werden, haben Bang & Forssman, wie auch Dautwitz & Landsteiner (vgl. auch Landsteiner & v. Eisler) beschrieben, und es sei auch auf die aus roten Blutkörperchen gewonnenen antilytischen „Protektine" Noguchis verwiesen. Analog wirkende Stoffe hat Noguchi auch durch Aetherextraktion von Blutserum erhalten.

Der Schluß aber, daß auf Grund derartiger Befunde der Lipoidgehalt auch als die alleinige Ursache der antikomplementären Wirkung von Organemulsionen oder Körperflüssigkeiten aufzufassen ist, erscheint nicht ohne weiteres berechtigt. Denn es ist nicht angängig, die Wirkung auf einen Bestandteil zurückzuführen, welcher im isolierten Zustand eine formale Analogie zu dem Verhalten des Ausgangsmaterials aufweist. Man darf sogar annehmen, daß in den nativen Extrakten oder Körperflüssigkeiten gerade die Bedingungen für Lipoidwirkungen durch die Interferenz der Eiweißstoffe erheblich modifiziert werden, und es liegt daher um so weniger Grund vor, antikomplementäre Wirkungen der Zellen oder des Blutserums allgemein auf Lipoidfunktionen zu beziehen*). Auf die antihämolytischen Serumwirkungen wird im übrigen im folgenden Kapitel noch besonders zurückzukommen sein.

Bei der großen Labilität der Komplemente empfiehlt es sich, die zur Komplettierung benutzten Sera möglichst frisch zu verwenden. Für 1—2-tägigen Gebrauch genügt in der Regel das Lagern auf Eis, für längere Konservierung empfiehlt sich an erster Stelle das Einfrieren der Sera (vgl. MORGENROTH)**). FRIEDBERGER (cf. auch MASSOL & NOWACZYNSKI) hat ferner gezeigt, daß man durch stärkere Salzkonzentrationen eine Konservierung der Komplemente bewirken kann, wobei der Grad der Begünstigung durch die einzelnen Salze ein verschiedener ist. Es empfiehlt sich nach FRIEDBERGER ein Kochsalzzusatz von 8 Proz., so daß beim Herstellen einer 10-fachen Serumverdünnung mittels destillierten Wassers Isotonie erreicht wird. Bemerkenswert ist dabei die Beobachtung FRIEDBERGERS, daß bei längere Zeit aufgehobenen gesalzenen Meerschweinchensera die Komplementfunktion nach derartiger Verdünnung sehr rasch vollständig aus dem Serum verschwindet, während das frische unbesalzene Komplement in Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung besser haltbar ist als im konzentrierten Serum (vgl. jedoch MASSOL & GRYSEZ). Die Konservierung durch Eintrocknen der Sera kommt praktisch kaum in Frage, ist aber, von gewissen Abschwächungen abgesehen, möglich (vgl. hierzu FRIEDBERGER, v. DUNGERN, NOGUCHI, MASSOL & GRYSEZ). Im getrockneten Zustand kommt den Komplementen eine nicht unerhebliche Thermoresistenz zu***).

Was die Bedingungen für die Komplementwirkung anlangt, so ergibt sich bereits aus der Tatsache der Inaktivierung der Komplemente im salzfreien Medium, daß ein bestimmter Salzgehalt erforderlich ist. In der Regel dient ja dementsprechend die physiologische (0,85-proz.) Kochsalzlösung als Verdünnungsflüssigkeit für hämolytische Versuche.

Bei Verwendung von isotonischen Zuckerlösungen bleibt übrigens die Komplementwirkung auch dann aus, wenn die Verdünnung eine so starke ist, daß eine wirkliche Inaktivierung des Komplements nicht mehr erfolgt. Es liegt das daran, daß, wie FERRATA gezeigt hat, mit der globulinfällenden Wirkung des Salzmangels eine Spaltung des Komplements in die Globulin- und Albuminfraktion verbunden ist, deren Vereinigung erst durch die Wiederherstellung

*) Verwiesen sei auf die von NOGUCHI geäußerte Auffassung, nach welcher gewisse erst nach dem Erhitzen von Blutserum in Erscheinung tretende antilytische Funktionen durch ein Freiwerden von Lipoiden verursacht sein sollen.

**) Ueber Konzentration des Komplementes beim Einfrieren in der untersten Schicht vgl. RITCHIE & M'GOWAN, ITO.

***) Die Erklärung der konservierenden Wirkung erhöhter Salzkonzentrationen und des Eintrocknens erblickt FRIEDBERGER in einer Hemmung entsprechender Vorgänge, wie sie nach SACHS & TERUUCHI zur Komplementinaktivierung im salzarmen Medium führen. Ich glaube mich dieser Ansicht um so mehr anschließen zu dürfen, als mir eigene Versuche gezeigt haben, daß auch kurzdauerndes Erhitzen der Sera zu einer Konservierung der restierenden Komplementmenge auch ohne Salzzusatz führt. (In Analogie zu der durch Erhitzen bedingten Resistenz gegenüber der Einwirkung eines salzarmen Mediums.)

der normalen Bedingungen des Salzzusatzes ermöglicht wird. Verwiesen sei auch auf die Beobachtungen von Girard-Mangin & Henri, sowie von Sachs & Teruuchi, nach denen normale Serumhämolysine in Rohrzuckerlösung zuweilen stärker zu wirken scheinen als in Kochsalzlösung (vgl. hierzu auch v. Eisler)*).

Angaben über die optimale Konzentration verschiedener Salze finden sich bei v. Eisler. Nach v. Poggenpohl begünstigen Kalium- und Lithiumsalze die Komplementwirkung im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung. Zu erwähnen ist ferner, daß nach Angabe von Cernovodeanu & Henri kleine Mengen von Magnesiumsalzen die hämolytische Kraft mancher Sera steigern, sowie daß nach Noguchi gewisse lösliche Oelseifen die Wirkung der Komplemente erhöhen; auch v. Dungern & Coca beobachteten, daß „Oelseife die Blutkörperchen für geringe Komplementmengen sensibilisieren" kann (vergl. auch v. Dungern & Coca über die begünstigende Wirkung von Cobragift auf die Serumhämolysine). Schließlich seien noch die Angaben Sasakis erwähnt, nach denen Aminosäuren die hämolytische Serumwirkung verstärken resp. aktivieren können.

Abgesehen von dem Milieu, das ja fast stets durch die physiologische Kochsalzlösung hergestellt wird, ist die Temperatur von wesentlichen Einfluß auf die Komplementwirkung.

Die Hämolyse bleibt bei niedriger Temperatur (0°) aus, und nimmt mit Erhöhung der Temperatur an Intensität zu. Jedoch ist der Temperaturerhöhung durch die Thermolabilität der Komplemente eine natürliche Grenze gesetzt, so daß die Brutschranktemperatur (37—40°) als optimale Bedingung für die Komplementwirkung gelten kann.

C. Konstitution, Wirkung und Natur der Komplemente.

Nachdem wir im vorigen Abschnitt die verschiedenen Eingriffe kennen gelernt haben, durch welche die Komplementwirkung aufgehoben wird, bleibt die Frage zu erörtern, ob mit der Aufhebung der Komplementwirkung dasjenige Agens, welches das Substrat der Komplementfunktion bildet, vollständig aus dem Serum verschwunden, resp. in eine funktionell inerte Form übergegangen ist, oder ob nur gewisse Komponenten des Komplements durch die Schädigung eliminiert sind. Man kann dabei der Betrachtung zweierlei Richtungen zugrunde legen, einmal die Annahme, daß die Komplemente toxinähnlich gebaut sind, also eine haptophore und eine toxophore oder zymotoxische (Ehrlich & Morgenroth) Gruppe besitzen, das andere Mal die Frage, ob nicht auch die Komplemente ebenso wie das Gesamthämolysin ihrerseits erst durch das Zusammenwirken mehrerer Komponenten funktionstüchtig werden.

1. Ueber Komplementoide.

Ehrlich & Morgenroth haben die Komplemente mit den Toxinen analogisiert und demgemäß angenommen, daß die Bindungsfähigkeit der Komplemente an die ambozeptorbeladenen Zellelemente die Funktion einer haptophoren Gruppe darstellt, der andererseits das an eine zweite, die zymotoxische Gruppe, geknüpfte Lösungsvermögen unabhängig gegenübersteht. Folgt man dieser Anschauung, so sind offenbar ebenso wie bei den Toxinen auch bei den Komplementen Modifikationen möglich, welche ihr Bindungsvermögen noch besitzen, aber nicht mehr befähigt sind, die Komplementwirkung auszuüben. Natürlich ist der Nachweis derartiger Modifikationen, der „Komplementoide", wie sie Ehrlich & Morgenroth genannt haben, nur dann möglich, wenn die beiden funktionierenden Gruppen sich gegenüber gewissen Einflüssen verschieden resistent verhalten.

*) Ueber die Herstellung von Blutkörperchenaufschwemmungen in Rohrzuckerlösung, bei denen oft die leicht eintretende Spontanagglutination stört, vgl. die Arbeiten von Sachs & Teruuchi, Bang, Guggenheimer.

Die Möglichkeiten der experimentellen Demonstration werden noch dadurch beschränkt, daß der Nachweis der haptophoren Gruppe mittels des Immunisierungsverfahrens, wie es Ehrlich & Morgenroth ursprünglich erbracht zu haben glaubten, nicht mehr stichhaltig erscheint, nachdem wir seit den Arbeiten Moreschis wissen, daß diejenigen Erscheinungen, welche man früher auf die Wirkung von Immunantikomplementen zurückführte, durch die aus dem Zusammenwirken von Eiweißantigen und Antikörper resultierende Komplementbindung erklärt werden können. Es bleibt daher zum Nachweis der Komplementoide vorläufig nur der Reagenzglasversuch übrig, und hier ist das Gelingen des Experiments, selbst wenn die haptophore Gruppe erhalten ist, von dem Wechselspiel der Aviditäten abhängig, so daß eine interferierende Wirkung der Komplementoide nur unter besonders günstigen Kombinationen zu erwarten ist. Man darf wohl annehmen, daß im allgemeinen sogar mit der Inaktivierung der Sera und der Aufhebung der lytischen Funktion gleichzeitig eine Herabsetzung der haptophoren Avidität verbunden ist, und so erklärt es sich, daß es erst Ehrlich & Sachs nach vielfach vergeblichen Versuchen Ehrlichs & Morgenroths gelang, Komplementoide nachzuweisen (im inaktivierten Hundeserum bei der Komplettierung des auf Meerschweinchenblut wirkenden Hundeambozeptors durch Meerschweinchenserum).

Während nämlich mit Hundeserum sensibilisierte Meerschweinchenblutkörperchen bei Zusatz von Meerschweinchenserum (als Komplement) ungelöst bleiben, infolge von Komplementoidwirkung, tritt Hämolyse ein, wenn die Sensibilisierung bei 0° in der Kälte erfolgt, also unter Bedingungen, unter denen zwar der Ambozeptor, nicht aber das Komplement oder seine Modifikationen zur Verankerung gelangen. Ebenso bleibt die Komplementoidwirkung nach Ehrlich & Sachs aus, wenn man durch einen geeigneten Salzzusatz die Bindung verhindert. Und endlich kann man, wie die gleichen Autoren gezeigt haben, sich von der Komplementoidwirkung des thermoinaktivierten Serums dadurch überzeugen, daß das auf andere Weise, z. B. durch Hefebehandlung inaktivierte Serum, wobei die Komplemente absorbiert werden, eine Hemmung der Komplementwirkung nicht mehr bedingt. In gleicher Weise dürfte sich die von Wechselmann zur Entfernung von Komplementoiden benutzte Absorption mittels Bariumsulfats eignen. Daß gleichwohl auch das Hundekomplement bei der Komplementoidbildung eine Aviditätsverminderung erleidet, ergibt sich aus Versuchen von Sachs, nach denen die infolge der Komplementoidverstopfung durch Meerschweinchenserum nicht mehr lösbaren, mit inaktiviertem Hundeserum behandelten Blutkörperchen noch durch die Komplemente des Hundeserums gelöst werden können. Offenbar übertreffen also die Komplemente des Hundeserums an Avidität diejenigen des Meerschweinchenserums.

Gegen die von Ehrlich & Sachs mitgeteilten Befunde sind von Gay Einwände erhoben worden, die aber nach Sachs nicht stichhaltig erscheinen können.

Man muß für derartige Versuche natürlich möglichst niedrige Inaktivierungstemperaturen anwenden, da bereits geringe Temperaturerhöhungen neben der Aufhebung der zymotoxischen Funktion auch einen erheblichen Einfluß auf die haptophore Gruppe des Komplements ausüben können. Im übrigen genügt aber für die Differenzierung von haptophorer und zymotoxischer Funktion bereits die von Gay zugegebene starke Disproportionalität, welche nach geeigneter Erhitzung des Komplements zwischen haptophorer und zymotoxischer Funktion besteht. Die Unabhängigkeit zwischen den beiden erörterten Komplementfunktionen ergibt sich ferner auch aus den schon erwähnten zahlreichen Befunden über solche Kombinationen, in denen Komplement zwar an die ambozeptorbeladene Blutzelle gebunden wird, eine Wirkung aber nicht oder nur in unverhältnismäßig geringem Grade eintritt. Es ist dabei für die hier interessierende Frage gleichgültig, ob man von nichtdominanten Komplementen im Sinne Ehrlichs, von einer relativen Unempfindlichkeit der Zelle gegen-

über der Komplementwirkung im Sinne Muirs & Brownings oder von Bordetschen, lediglich komplementbindenden Antikörpern im Sinne Neufelds & Haendels spricht. Tatsache ist, daß es zahlreiche Beispiele gibt (vgl. auch besonders Muir & Browning), in denen Komplementbindung ohne lytische Wirkung eintritt *).

Mit dem Komplementoidnachweis beschäftigen sich noch Arbeiten von Fuhrmann, dem der Nachweis einer Komplementoidverstopfung mittels, durch einfaches Lagern inaktivierten, Serums gelang (nicht durch das gleiche thermoinaktivierte Serum), sowie Arbeiten von Muir & Browning. Muir & Browning benutzten einerseits zum Nachweis der Komplementoidverstopfung ambozeptorbeladene Blutkörperchen, die durch minimale Komplementmengen aufgelöst waren, andererseits schlossen sie aus Versuchen über die hemmende Wirkung inaktiver Sera auf das Interferieren von Komplementoiden **).

Natürlich müssen derartige durch inaktiviertes Serum veranlaßte Hemmungswirkungen nicht ohne weiteres auf Komplementoide bezogen werden. Es kann sich auch um antireaktive Funktionen, Antikomplementwirkungen etc. handeln, jedoch haben Muir & Browning für die von ihnen untersuchten Kombinationen eine Reihe von Beweisen erbracht, die es wahrscheinlich erscheinen lassen, daß die hemmende Funktion des inaktivierten Serums auf Komplementderivaten beruht. So gelang es ihnen z. B. den Nachweis zu führen, daß die zuvor mit ambozeptorbeladenen Stromata komplementfrei gemachten Sera die hemmende Wirkung nicht mehr ausübten. Seligmann glaubt bei Untersuchungen über antihämolytische Funktionen die Mitwirkung von Komplementoiden ausschließen zu können.

Jedenfalls dürften die positiven Ergebnisse geeignet sein, die Komplementoidhypothese zu stützen, da sie zeigen, daß es Hemmungsstoffe gibt, die von den Komplementen derivieren, und welche durch die Bindung an ambozeptorbeladene Blutkörperchen den Komplementen den Zugang sperren. Die von Ehrlich & Morgenroth zuerst vertretene Auffassung von der Unabhängigkeit der lytischen Komplementfunktion und der Bindungsfähigkeit der Komplemente erscheint daher in der Tat durch zahlreiche Beobachtungen erwiesen ***).

Landsteiner, der die zur Komplementoidfrage beigebrachten Tatsachen im allgemeinen anerkennt, meint, auf kolloid-chemischer Betrachtung fußend, „daß durch die Erwärmung (des Serums) größere kolloidale Komplexe sich

*) Nach Muir & Browning ist das Lösungsvermögen trotz Komplementbindung besonders dann gering, wenn das komplementhaltige Serum und die Blutkörperchen von der gleichen Tierart stammen. Man darf wohl annehmen, daß es sich in derartigen Fällen auch um die Interferenz von komplementbindenden Kombinationen handeln kann, da das Serum ja gleichzeitig als Eiweißantigen zu fungieren geeignet ist.

**) Ferner zeigten Muir & Browning auch, daß inaktivierte Sera die Neutralisation von Komplement und Antikomplement verhindern können. Die Versuche stammen aus einer Zeit, zu welcher man noch Immunserumwirkungen auf echte Antikomplemente zurückführte, die man heute im Sinne einer Komplementbindung, bedingt durch das Zusammenwirken zweier Faktoren, auffassen muß, und können daher nicht mehr ohne weiteres im Sinne der hier erörterten Frage beurteilt werden. Man kann nämlich, worauf an einer späteren Stelle Muir hinweist, annehmen, daß es sich nicht um Komplementoidwirkung, sondern um eine Aufhebung der Komplementbindung durch Antigenüberschuß handelt. Allerdings glaubt Muir (Studies on immunity, p. 50) aus den quantitativen Beziehungen auf eine Komplementoidwirkung schließen zu sollen.

***) Bei der Analyse der Komplementfunktionen, wie auch anderer hemmender Serumwirkungen muß dem Umstand Rechnung getragen werden, daß eine große Anzahl von Substanzen und Faktoren im Serum die lytische Komplementwirkung in verschiedenster Weise beeinflussen können. Wenn daher Manwaring in einer Arbeit über Komplementoide auf Grund kurvenmäßiger Darstellungen den Komplementoiden teils hämolysevermindernde, teils hämolysestärkende Wirkung zuschreibt, so entspringt das offenbar einer unberechtigten Identifizierung von Komplementoiden mit inaktiviertem Serum, und die Hämolysebeschleunigung hat natürlich für die Komplementoidfrage keine Bedeutung.

bilden könnten, die die Fähigkeit von den Blutzellen absorbiert zu werden, in ungeschwächtem Maße haben".

Nachdem sich später gezeigt hat, daß es durch geeignete Verfahren gelingt, das Komplement in zwei Komponenten zu spalten, erscheint auch die Komplementoidfrage in neuartiger Beleuchtung, wenn auch freilich über in dieser Richtung vorgenommene Analysen bisher kaum etwas zu berichten ist.

2. Die komplexe Konstitution der Komplemente.

Wie zuerst FERRATA im MORGENROTHschen Laboratorium gezeigt hat, gelingt es, durch Entfernung der Euglobulinfraktion aus dem Meerschweinchenserum mittels Dialyse dem Serum die Komplementfunktion zu entziehen. Die Komplemente sind aber hierbei nicht zerstört worden, da durch Zusatz der ausgefällten Globulinfraktion die volle Komplementwirkung wiederhergestellt wird. Bei der Dialyse erscheint also die Komplementwirkung in zwei Komponenten gespalten, welche einerseits in der Globulinfraktion, andererseits in der gelöst bleibenden Albuminfraktion enthalten sind, und aus deren Zusammenwirken die volle Komplementwirkung wieder resultiert. FERRATA hat in der derart eintretenden Spaltung der Komplemente auch die Ursache für das Ausbleiben der Hämolyse im elektrolytfreien Medium erkannt. Diese wichtige Feststellung hat inzwischen eine vielseitige Bestätigung, zuerst durch die Arbeiten von BRAND & HECKER, erfahren*).

Methodisch kommen für die Gewinnung der beiden Komponenten des Komplements drei Verfahren in Betracht:

1. Die von FERRATA geübte Dialyse: Man dialysiert in der Regel 24 Stunden lang gegen fließendes Wasser, trennt Niederschlag und Flüssigkeit durch Zentrifugieren und prüft nach mehrmaligem Waschen des Niederschlags mit destilliertem Wasser, eventuell nach Herstellung einer isotonischen Salzkonzentration, die beiden Komponenten, sowie ihre Mischung auf Komplementwirkung.

2. Die Salzsäurefällung von SACHS & ALTMANN: Danach werden 0,5 ccm Meerschweinchenserum mit 4,1 ccm $^1/_{300}$—$^1/_{250}$ n-Salzsäurelösung (in aq. dest.) 1 Stunde bei Zimmertemperatur digeriert und sodann zentrifugiert. Der Niederschlag wird in destilliertem Wasser aufgeschwemmt, der Abguß wird durch Zusatz von 0,4 ccm einer $^1/_{25}$—$^1/_{30}$ n-Natronlaugelösung (in 10-proz. Kochsalzlösung) neutralisiert und besalzen.

3. Die Kohlensäurefällung nach LIEFMANN: Man verdünnt Meerschweinchenserum mit der 4-fachen Menge destillierten Wassers, leitet etwa 5 Minuten einen Kohlensäurestrom durch, bis eine intensive Niederschlagsbildung entstanden ist, und zentrifugiert. Der Niederschlag wird mit destilliertem Wasser gewaschen und sodann mit destilliertem Wasser auf das doppelte Multiplum der ursprünglich verwendeten Serummenge aufgeschwemmt. Der Abguß (entsprechend 5-fach verdünntem Meerschweinchenserum) wird zweckmäßig durch geeigneten Zusatz stark konzentrierter (10- bis 30-proz.) Kochsalzlösung auf die physiologische Salzkonzentration gebracht. Bei Befolgung dieser Angaben habe ich selbst fast regelmäßig günstige Ergebnisse erzielt, jedoch ist die Technik von verschiedenen Autoren in einzelnen Punkten modifiziert worden. So empfiehlt z. B. BRAUN, das Meerschweinchenserum mit der 10-fachen Menge eiskalten destillierten Wassers zu verdünnen und mit eiskaltem Wasser den Niederschlag zu waschen (vgl. hierzu auch LEDINGHAM & DEAN).

---

*) Daß das von FERRATA entdeckte Phänomen zu trennen ist von der durch SACHS & TERUUCHI beschriebenen dauernden Inaktivierung der Komplemente durch Aufenthalt im salzarmen Medium, ist bereits an früherer Stelle erörtert worden.

Das Ergebnis der Spaltung der Komplementwirkung mittels der verschiedenen Methoden kann von nicht immer präzisierbaren Umständen beeinflußt werden*) und derart variieren. Besonders scheint dies bei dem Dialyseverfahren der Fall zu sein. Hier gelingt einerseits die Trennung nicht mit der wünschenswerten Regelmäßigkeit, und es kann sogar vorkommen, wie es NEUFELD & HÄNDEL beschreiben, daß nach Entfernung des Niederschlags überhaupt keine wesentliche Abnahme der Komplementwirkung in der Flüssigkeit resultiert. Andererseits kann unter Umständen während der 24-stündigen Dialyse bereits eine Inaktivierung der Komplemente eingetreten sein, wie es TSURUSAKI bei Normalhämolysinen (Hundeserum und Ziegenserum) fand.

Die weitere Analyse der Komplementfunktion in der von FERRATA inaugurierten Richtung hat nun von der Seite zahlreicher Autoren ein großes Tatsachenmaterial kennen gelehrt, das vorläufig nicht ganz leicht unter einheitlichen Gesichtspunkten zu ordnen ist. Wenn wir zunächst die Verhältnisse bei dem Meerschweinchenserum etwas näher betrachten, so ist allgemein die bereits von FERRATA erörterte Tatsache, daß die Albuminfraktion ebenso wie das Gesamtkomplement thermolabil ist, bestätigt worden. Dagegen hat sich im Gegensatz zu der Angabe FERRATAS gezeigt, daß auch die in der Globulinfraktion enthaltene Komponente thermolabil ist (BRAND; TSURUSAKI), nach GUGGENHEIMER sogar unter Umständen thermolabiler als die in der Albuminfraktion enthaltene**).

BRAND & HECKER haben die Beziehungen der beiden Komponenten zu den ambozeptorbeladenen Blutkörperchen untersucht und dabei gefunden, daß die vorherige Behandlung der ambozeptorbeladenen Blutkörperchen mit der Globulinfraktion die Empfindlichkeit für die Albuminfraktion bedingt, aber nicht umgekehrt. Die Albuminfraktion gelangt also erst dann zur Wirkung, wenn die Globulinfraktion vorher auf das ambozeptorbeladene Blut eingewirkt hat. BRAND schloß daraus, daß Globulin- und Albuminfraktion etwa in gleichen Beziehungen zueinander stehen, wie Ambozeptor und Gesamtkomplement nach der Ambozeptortheorie und bezeichnete dementsprechend das wirksame Prinzip des Globulinteils als „Mittelstück“ dasjenige des Albuminteils als „Endstück“***).

Von Wichtigkeit war die weitere Feststellung BRANDS, daß die in Kochsalzlösung gelöste Globulinfraktion beim Lagern relativ rasch ihre Funktion, im Verein mit Endstück komplementär zu wirken, einbüßt. Man kann aber die Wirkung dieses „Kochsalzmittelstücks“ (BRANDsche Modifikation) noch dann in Erscheinung treten lassen, wenn man das Kochsalzmittelstück zunächst auf die ambozeptorbeladenen Blutkörperchen einwirken läßt und erst später Endstück zufügt. Die Mittelstückfunktion ist also in der Kochsalzlösung augenscheinlich nicht erloschen, die Globulinfraktion ist vielmehr nur in der Kochsalzlösung in eine Modifikation übergegangen, welche die Funktion des Mittelstücks larviert.

Ist das Eintreten der BRANDschen Modifikation des Mittelstücks allgemein bestätigt worden, so variieren allerdings die Angaben der Autoren in

*) Nach SCHMIDT wirkt das in $^1/_{200}$-normal Soda enthaltender Kochsalzlösung gelöste Globulinsediment stärker, als das in neutraler NaCl-Lösung aufgenommene.

**) Andersartige Mittelstücke (als Meerschweinchenglobulin) können eine gewisse Thermostabilität besitzen (MARKS, GUGGENHEIMER u. a.).

***) Wir behalten diese in der Literatur vielfach übernommenen Termini im folgenden bei, ohne dabei aber Mittelstück mit Globulin und Endstück mit Albumin schlechthin identifizieren zu wollen.

bezug auf Häufigkeit und die für die Veränderung der Globulinfraktion erforderliche Zeitdauer. Nach FRÄNKEL bleibt die Mittelstückwirkung auch in Kochsalzlösung oft 48 Stunden lang erhalten. Nach BRAUN entsteht die Modifikation rascher in der Globulinlösung, welche durch Dialyse erhalten ist, als in der mittels der Kohlensäuremethode gewonnenen. Eine nähere Analyse der Bedingungen, unter denen die BRANDsche Modifikation eintritt, haben THOMSEN & LESCHLY vorgenommen (Kohlensäuremethode). Danach erklären sich zunächst die von BRAUN ermittelten Unterschiede zwischen Dialyse und Kohlensäuremethode dadurch, daß die Bildung der Modifikation von der ursprünglichen Verdünnung des Serums mit destilliertem Wasser abhängt und bei 10—20-facher Verdünnung überhaupt nicht mehr eintritt. Der Unterschied beruht dabei nicht auf dem Verdünnungsgrade, sondern auf der Verschiedenheit der Salzkonzentration. Bei schwächeren Verdünnungen tritt die Modifikation um so rascher ein, je konzentrierter das Globulinsediment in physiologischer Kochsalzlösung gelöst wird (cf. hierzu auch FRIEDEMANN). Nach Auswaschen des frisch ausgefällten Globulins mit destilliertem Wasser soll die BRANDsche Modifikation überhaupt nicht eintreten, während der Aufenthalt des Globulinsediments bei 37° eine sofortige Umwandlung in die BRANDsche Modifikation nach der Auflösung mit Kochsalzlösung bedingt. Diese Angaben gelten für Meerschweinchenserum, bei anderen Serumarten können die Verhältnisse variieren.

Nach den Untersuchungen FRIEDEMANNS darf man annehmen, daß die eingetretene Modifikation nicht, wie es BRAND ursprünglich annahm, das Mittelstück selbst, sondern vielmehr andere Bestandteile des Globulins betrifft.

Nach FRIEDEMANN gelingt es nämlich, die Mittelstückfunktion durch Digerieren des Kochsalzmittelstücks mit ambozeptorbeladenen Blutkörperchen wesentlich zu reduzieren, ohne daß die antikomplementäre Wirkung abnimmt. FRIEDEMANN schreibt daher das Verhalten der sogenannten BRANDschen Modifikation der Interferenz von antikomplementären Wirkungen zu, welche nach seinen Untersuchungen eine allgemeine Eigenschaft der Globuline darstellen. Danach wirken die Globuline mehr oder weniger antikomplementär, die antikomplementäre Funktion nimmt aber beim Stehen in Kochsalzlösung zu, kann jedoch auch (wie z. B. beim Menschenserum) bereits den frisch hergestellten Globulinlösungen eigen sein*). Auch THOMSEN & LESCHLY sind ebenso wie FRIEDEMANN der Ansicht, daß die BRANDsche Modifikation durch hemmende Wirkungen der Globuline bedingt ist. (Vgl. hierzu auch Angaben von DEAN [LEDINGHAM und DEAN] über Bindung von Endstück an Globulin). Die Autoren verweisen dabei auch auf die bereits von MARKS beobachtete Tatsache, daß bei der Mischung absteigender Mittelstücksmengen mit der gleichbleibenden Endstücksdosis ein Optimum der Hämolyse bei mittleren Mittelstücksmengen resultiert.

Nun hatte allerdings bereits HECKER die Möglichkeit einer Interferenz von antikomplementären Wirkungen bei dem eigenartigen Verhalten der Kochsalzmodifikation des Mittelstücks erörtert. Es hatten sich aber dabei Schwierigkeiten für die alleinige Annahme einer neben dem Mittelstück vorhandenen antilytischen Funktion ergeben, indem sich insbesondere zeigte, daß der Endstückzusatz nicht nur die Wirkung des Kochsalzmittelstücks verhindert, sondern auch jenen Einfluß auf die ambozeptorbeladenen Zellen, der die Hämolyse bei nachfolendgem Endstückzusatz ermöglicht. HECKER hatte sich daher vorgestellt, daß das Mittelstück in Kochsalzlösung eine Veränderung derart erfährt, daß es eine erhöhte Avidität zum Endstück erhält, aber durch die Vereinigung mit dem Endstück eine Verminderung der Avidität zu den ambozeptorbeladenen Blutzellen erfährt. Bezüglich der Einzelheiten sei auf die Originalarbeiten der Literatur verwiesen. Auf Grund der HECKERschen Befunde erscheint es immerhin zweifelhaft, ob man mit der Annahme der antikomplementären Globulinwirkung, der nach den Versuchen FRIEDEMANNS jedenfalls eine wesentliche Bedeutung zugesprochen werden muß, zur Erklärung des Verhaltens des Kochsalzmittelstücks auskommen kann. Möglicherweise muß man außerdem doch noch damit rechnen, daß auch das Mittelstück selbst eine Modifikation erfährt.

*) Nähere Angaben über die antikomplementäre Globulinwirkung siehe bei FRIEDEMANN.

Abgesehen von der Hemmung durch einen Mittelstücküberschuß gelingt es innerhalb bestimmter Grenzen, die Hämolyse durch Vermehrung der einen oder anderen Komponente zu verstärken, worauf zuerst LANDSTEINER hingewiesen hat (vgl. auch LIEFMANN & COHN, FRÄNKEL, BRAUN, MARKS, GUGGENHEIMER, LANDSTEINER & ROCK und andere)*).

Nach den Untersuchungen zahlreicher Autoren (LIEFMANN & COHN, LIEFMANN & STUTZER, MARKS, BRAUN, FRÄNKEL, GUGGENHEIMER, LANDSTEINER & ROCK, RITZ u. a.) enthalten viele Sera, welche an und für sich keine oder nur geringe Komplementwirkung ausüben, das Mittelstück in mehr oder weniger großer Menge. Das Endstück kann dabei oft fehlen.

Man erhält also durch Kombination der Globulinfraktion verschiedenartiger Sera mit Meerschweinchenalbumin in vielen Fällen Komplementwirkung, nicht aber umgekehrt. Anstatt der Globulinfraktion kann man auch die nativen Sera benutzen. Dabei ist zu bemerken, daß die Labilität der Mittelstückfunktion offenbar vom Milieu abhängt, denn nach den Beobachtungen von FRIEDEMANN, LEVADITI & MUTERMILCH, MARKS, HUSLER und anderen darf man dem Mittelstück im nativen Blutserum eine gewisse Thermostabilität zusprechen. Immerhin ist aber nach den Untersuchungen von RITZ & HUSLER in dem auf übliche Weise ($^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 55°) inaktivierten Meerschweinchenserum Mittelstück nicht mehr nachzuweisen.

Die Trennung der Komplemente in zwei Komponenten (Globulin und Albumin) gelingt prinzipiell wohl bei allen Komplementwirkung ausübenden Seris; sie ist auch bei Kaltblüterserum geglückt (LIEFMANN, FRÄNKEL). Von Interesse ist aber eine neuere Angabe von CRUICKSHANK & MACKIE, daß Zusatz von Lecithin zum Meerschweinchen- und Kaninchenserum wesentliche Aenderungen der Bedingungen herbeiführt.

Bei der Spaltung des lecithinhaltigen Serums besaß nämlich nach Angabe der genannten Autoren das Endstück die gesamte Komplementwirkung, aber auch das derart erhaltene Mittelstück war nicht unwirksam, gelangte vielmehr im Verein mit gewöhnlichem Endstück zur Wirkung. Man darf daraus wohl schließen, daß die Bedingungen für die Komplementspaltung von der Zusammensetzung des Milieus abhängig sind. Eine Deutung der Befunde dürfte vorläufig nicht unerheblichen Schwierigkeiten begegnen. Nach BROWNING & MACKIE weisen diese Versuche im Verein mit einigen von den letztgenannten Autoren gemachten Beobachtungen daraufhin, daß mehr Faktoren bei der Komplementwirkung beteiligt sind, als man bisher annahm.

Untersuchungen von OMOROKOW, SACHS & OMOROKOW und RITZ haben bereits zu der Annahme geführt, daß man mit den auf Grund der Spaltungsversuche sich ergebenden und als Mittelstück und Endstück bezeichneten Komplementbestandteilen zur Erklärung der Erscheinungen nicht immer auskommen kann. Maßgebend dafür war die Analyse der eigentümlichen durch Cobragiftwirkung bedingten Komplementinaktivierung. Es hat sich hierbei ergeben, daß das durch Cobragift seiner Komplementfunktion beraubte Meerschweinchenserum in seiner Wirkung sowohl durch die Mittelstück- als auch durch die

*) Ebenso wird auch die Wirkung des Gesamtkomplements durch Zusatz einer der beiden Komponenten verstärkt, und zwar ist die Verstärkung durch Endstück nach SACHS & BOLKOWSKA in der Regel eine größere als durch Mittelstück. Es bestehen also offenbar ähnliche Beziehungen quantitativer Art zwischen den beiden Komponenten des Komplements wie zwischen Ambozeptor und Gesamtkomplement.

Endstückfraktion quantitativ restituiert werden kann*). Dabei ist aber die restituierende Wirkung, wie Ritz gezeigt hat, nicht dem Mittelstück und Endstück als solchem zuzuschreiben.

Es gelingt nämlich einerseits aus dem durch Cobragift inaktivierten Meerschweinchenserum mittels Kohlensäurefällung funktionsfähiges Mittel- resp. Endstück zu gewinnen, andererseits gelingt die Restitution des mit Cobragift behandelten Meerschweinchenserums auch durch Meerschweinchenserum, das $^1/_2$ Stunde lang auf 54° erhitzt ist, ohne daß in letzterem Mittel- oder Endstück nachweisbar sind. Und ebenso erweisen sich die aus nativem Serum mittels Kohlensäurefällung gewonnenen Fraktionen in bezug auf die Aktivierung des mit Cobragift behandelten Meerschweinchenserums thermostabil, während sie in bezug auf Mittelstück- und Endstückfunktion die gewohnte Thermolabilität aufweisen. Ritz hat das in dem durch Erhitzen inaktivierten Serum enthaltene, im Verein mit Mittelstück + Endstück wirkende Prinzip als dritte Komponente bezeichnet und geschlossen, daß die Komplementwirkung aus dem Zusammenwirken dreier Faktoren resultiert. Die Angaben von Ritz haben durch Browning & Mackie eine Bestätigung erfahren, jedoch ist es den Autoren einerseits auf Grund des Verhaltens des Lecithinserums, andererseits auf Grund von Untersuchungen über die Beziehungen der Komplementwirkungen des frischen Serums bei der Aktivierung der Immunkörper und des Cobragiftes fraglich, „ob die Annahme einer additionellen dritten Komponente alle Vorgänge zu erklären vermag“.

Jedenfalls wird man mit Ritz vorläufig solche Serumwirkungen, welche für die Komplementwirkung von wesentlicher Bedeutung sind, ohne auf Grund ihres Verhaltens mit dem Mittelstück oder Endstück identifiziert werden zu können, als „dritte Komponente“ bezeichnen dürfen. Die dritte Komponente des Meerschweinchenserums besitzt nur eine relative Thermostabilität und geht bei der Kohlensäurefällung in beide Fraktionen, vorwiegend aber in den Globulinteil, über.

Auch eine Reihe anderer Sera sind nach noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Jonas geeignet, bei der Aktivierung des mit Cobragift behandelten Meerschweinchenserums die Funktion der dritten Komponente zu übernehmen. Insbesondere scheint dem Schweineserum dabei eine überraschend große Wirkung zuzukommen (0,0001 ccm und weniger), und es dürfte daher naheliegen, die bereits von Fränkel dem Schweineserum zugeschriebene, die Komplementhämolyse fördernde Substanz („sicher nicht mit dem Ambozeptor, vielleicht auch nicht mit dem Mittelstück identisch“) als dritte Komponente anzusprechen.

Wenn man das Zusammenwirken von drei Faktoren als den Typus der Komplementwirkung auffaßt, so erscheint es verlockend, ältere Angaben der Literatur, welche die Verstärkung oder Bedingung der Hämolyse durch thermostabile Serumstoffe nicht-ambozeptorartiger Natur betreffen, als Spezialfälle der hier diskutierten allgemeinen Gesetzmäßigkeit aufzufassen. Es sei in dieser Hinsicht auf die Angaben Manwarings über auxilytische Stoffe im inaktivierten Normalserum, sowie ganz besonders auf die zuerst von Bordet & Gay erwiesene Tatsache des Resultierens einer Komplementwirkung aus dem Zusammenwirken eines aktiven, an und für sich nicht komplettierenden Serums (Pferdeserum) mit einem inaktivierten Serum (Rinderserum) verwiesen.

*) Bereits Braun hatte die Restitution der durch Cobragift inaktivierten Komplementwirkung versucht, dabei aber als Indikator lediglich die aus dem Zusammenwirken von Cobragift und Meerschweinchenserum resultierende Hämolyse (ohne Ambozeptorzusatz) benutzt. Dabei ist, wie das auch von Sachs & Omorokow bestätigt wurde, eine Restitution der Wirkung nur durch Mittelstückzusatz möglich. Ueber die Diskussion dieses Ergebnisses vgl. Sachs & Omorokow.

Die Analogie, welche zwischen der Wirkung des Pferdeserums in der Bordet-Gayschen Anordnung und dem mit Cobragift behandelten Meerschweinchenserum besteht, wird um so enger, als man das inaktivierte Rinderserum auch durch andere Sera ersetzen kann (Sachs & Bauer, Streng) und insbesondere, wie Gengou gezeigt hat, auch durch inaktiviertes Meerschweinchenserum. Trotz mancher Analogien, die in der Arbeit von Ritz behandelt sind, bestehen aber gewisse Differenzen, so daß es vorläufig nicht angängig erscheint, in der diskutierten Frage zu einer bestimmten Auffassung zu gelangen.

Sicherlich zu trennen von den die Wirkung des mit Cobragift behandelten Meerschweinchenserums restituierenden Normalserumstoffen sind die von Altmann im Normalserum analysierten thermolabilen, Hämolyse beschleunigenden Substanzen, welche nach ihrer Wirkungsart ein völliges Analogon der von Friedberger & Moreschi entdeckten thermostabilen beschleunigenden Immunstoffe darstellen. Die letzteren werden ebenso wie ihre von Altmann beschriebenen physiologischen Analoga von den ambozeptorbeladenen Blutkörperchen gebunden, während das im inaktivierten Meerschweinchenserum enthaltene, die Wirkung des Cobragiftmeerschweinchenserums restituierende Prinzip, wie Ritz gezeigt hat, zu den ambozeptorbeladenen Blutkörperchen in keinerlei Beziehungen tritt.

Auf Grund der neugewonnenen Kenntnisse über die komplexe Konstitution der Komplemente muß es natürlich von vornherein bei allen früher bereits erwähnten Formen der Komplementinaktivierung zweifelhaft erscheinen, ob durch den schädigenden Einfluß das gesamte Komplement oder nur eine seiner Komponenten getroffen wird.

Für die Cobragiftwirkung muß man nach den Untersuchungen von Ritz zu dem Schluß gelangen, daß lediglich der als dritte Komponente bezeichnete Faktor schwindet. Ganz ähnliche Verhältnisse scheinen in der Tat nach Versuchen von Ritz bei der Komplementinaktivierung durch Bakterien vorzuliegen (cf. hierzu auch Ritz & Sachs). Auch hierbei können trotz Unwirksamkeit des komplettierenden Serums Mittel- und Endstück quantitativ erhalten sein, und die Restitution gelingt durch Zusatz von thermoinaktiviertem Serum *). Was andere Formen der Komplementinaktivierung anlangt, so ist die Inaktivierung durch Erhitzen (Thermo-Inaktivierung) bereits nach den vorangegangenen Ausführungen offenbar als andersartig aufzufassen. Man muß hierbei annehmen, daß an erster Stelle das Endstück, später das Mittelstück und dann die dritte Komponente angegriffen werden (vgl. hierzu Friedemann, Mutermilch, Marks, Husler) **).

Für die Inaktivierung durch Schütteln hatten bereits Jacoby & Schütze angegeben, daß eine Restitution sowohl durch Endstück- als auch durch Mittelstückzusatz erfolgt. Nach Ritz folgt aber nach längerem Schütteln ein Stadium, in dem diese Restituierbarkeit erlischt. Jedoch gelang es Ritz bisher nicht, für die Beurteilung des Vorgangs der Schüttelinaktivierung eindeutige Ergebnisse zu erhalten. Eine Restitution der Wirkung durch Zusatz von Mittelstück und Endstück ist auch bei anderen Formen der Komplementinaktivierung beschrieben worden. So gibt Liefmann an, daß durch einfaches Lagern unwirksam gewordene Meerschweinchensera meist durch Mittelstückzusatz, in wenigen Fällen durch Endstück restituiert werden konnten und gelegentlich nach der Spaltung auch beide Teile des Komplements nachweisbar waren. In analoger Weise hat auch Mutermilch über eine größere Stabilität der Endstückwirkung beim Lagern der Sera berichtet. Vielleicht handelt es sich daher bei der spontanen Abschwächung ähnlich wie bei der Cobragift-

*) Es kommt allerdings hierbei augenscheinlich auf ein möglichst kurz dauerndes Digerieren mit Bakterien an, so daß vielleicht ebenso, wie bei der gleich zu besprechenden Schüttelinaktivierung, zwei Phasen des Inaktivierungsprozesses bestehen. Browning & Mackie beschreiben Restitution des mit Staphylokokken behandelten Serums bald durch Mittelstück, bald durch Endstück.

**) Die Versuche Mutermilchs, nach denen auf geeignete Weise thermoinaktivierte Meerschweinchensera nach der Spaltung mittels Dialyse sowohl Mittelstück- als auch Endstückwirkung ausüben können, ohne dabei in nativem Zustande als Komplement zu wirken, dürften auf Grund der besonderen Bedingungen vorläufig wenig beweiskräftig erscheinen (vgl. hierzu Gramenitzki, Husler).

wirkung an erster Stelle um eine Schädigung der dritten Komponente, die ja bei den Trennungsverfahren wesentlich in die Globulinfraktion übergeht. SACHS & BOLKOWSKA berichten, daß das im salzarmen Medium inaktivierte Komplement bald durch Endstück, bald durch Mittelstück, zuweilen auch durch beide Komponenten restituiert werden konnte*) (vgl. auch MARKS). Nach der Inaktivierung durch Schütteln mit Aether scheint gelegentlich (LIEFMANN & COHN, GUGGENHEIMER) eine Verstärkung durch Endstückzusatz möglich zu sein, in der Regel gelingt aber nach GUGGENHEIMER eine Restitution nicht mehr.

Besonderer Erwähnung bedarf, zumal auch in Hinblick auf das später zu erörternde Verhalten des Komplements bei den Komplementbindungsreaktionen, die Art der Komplementadsorption. Nach SKWIRSKY, der in dieser Hinsicht wohl als erster Untersuchungen anstellte, verschwinden bei der Behandlung von Meerschweinchenserum mit Kaolin beide Komponenten des Komplements, wobei allerdings bemerkt werden muß, daß die Prüfung nur mittels persensibilisierten Blutes geschah, also lediglich auf freies Endstück. Die gleiche Einschränkung trifft für die bestätigenden und ergänzenden (Eisenhydroxyd, Hefe, Organemulsionen) Versuche von AMAKO zu. Nach GENGOU können jedoch unter geeigneten Bedingungen bei der Behandlung des Serums mit Bariumsulfat geringe Endstückmengen in Lösung bleiben, während das Mittelstück verschwindet. Hiermit würden Angaben von P. SCHMIDT übereinstimmen, daß das durch Kerzenfiltration unwirksam gewordene Meerschweinchenserum Mittelstück zu aktivieren vermag. Allerdings differieren hiermit neuere Angaben von BROWNING & MACKIE, nach denen sich filtriertes Serum durch keine der beiden Komponenten mehr aktivierbar erwies.

Was nun die Wirkungsart derjenigen Einflüsse, welche, ohne das Komplement zu inaktivieren, antireaktiv wirken, anlangt, so besteht natürlich auch hier die Frage, ob sich die Verhinderung der Wirkung auf das Gesamtkomplement oder nur auf eine seiner beiden Komponenten bezieht. Dabei hat sich nun zunächst für eine Reihe von Fällen ergeben, daß die Bedingungen nicht einheitlich liegen, sondern von der Ambozeptormenge, mit welcher die Blutkörperchen beladen sind, wesentlich abhängen. Derart haben bereits SACHS & BOLKOWSKA die Frage untersucht, ob das Ausbleiben der Komplementwirkung bei 0^0 wirklich, wie das EHRLICH & MORGENROTH annahmen, auf einer Verhinderung der Komplementbindung oder nur auf einer Verhinderung der Endstückwirkung beruht. Es zeigte sich dabei, daß bei geringen Ambozeptormengen in Uebereinstimmung mit EHRLICH & MORGENROTH das Gesamtkomplement in Lösung bleibt, daß dagegen bei vermehrter Ambozeptormenge die eine Komponente des Komplements, das Mittelstück, sich in der Kälte verankert, die andere aber nicht tangiert wird. Derart in der Kälte mit komplettierendem Serum behandelte ambozeptorbeladene Blutzellen sind also bereits der Wirkung des Endstücks gegenüber empfindlich, sie erscheinen, wie es MICHAELIS & SKWIRSKY genannt haben, „persensibilisiert"**).

Nach Untersuchungen von HAENDEL (vgl. auch NEUFELD & HAENDEL) scheint es, daß bei sehr starken Ambozeptordosen auch das Endstück bereits bei 0^0 mehr oder weniger zur Wirkung gelangen kann. Verwiesen sei auf einige hierbei beobachtete atypische Befunde.

Abweichende Resultate erhielt LIEFMANN bei Verwendung von Immunserum von der Ziege, während die Versuche mit Kaninchenambozeptoren die Ergebnisse von SACHS & BOLKOWSKA bestätigten.

*) Verwiesen sei auf die neueren Untersuchungen von BRONFENBRENNER & NOGUCHI, welche die Inaktivierung im salzfreien Medium als Alkaliwirkung auffassen (siehe hierzu an früherer Stelle).

**) Nach SKWIRSKY bleibt die Fähigkeit persensibilisierter Blutkörperchen, durch Endstück gelöst zu werden, auch nach $^1/_2$-stündigem Erhitzen auf 55^0 erhalten.

Analoge Verhältnisse haben Michaelis & Skwirsky bei der Ausschaltung der Komplementwirkung durch saure Reaktion mittels Phosphatgemischen beobachtet, indem auch hier bei starken Ambozeptormengen Mittelstück allein zur Wirkung gelangt und die Blutkörperchen persensibilisiert erscheinen *). Guggenheimer hat ebenso das Verhalten des Komplements im salzfreien Medium zu analysieren versucht, jedoch ließ sich hier die Frage deshalb nicht entscheiden, weil die in Rohrzuckerlösung aufgeschwemmten Blutkörperchen bereits ohne die Interferenz von Ambozeptoren Mittelstück aus dem Serum aufnehmen **).

Ein Unterschied zwischen nativen und ambozeptorbeladenen Blutkörperchen ist daher bei Behandeln mit komplementierendem Serum in Rohrzuckerlösung nur darin zu konstatieren, daß die nativen Blutkörperchen das Mittelstück bei Ueberführung in physiologische Kochsalzlösung wieder abgeben, während bei den ambozeptorbeladenen Blutkörperchen eine feste Bindung des Mittelstücks besteht, ohne daß sich aber die Frage mit Bestimmtheit beantworten läßt, ob diese Bindung bereits im salzfreien Medium eingetreten ist oder erst bei dem Waschen in physiologischer Kochsalzlösung erfolgt. Immerhin scheinen einige Versuche darauf hinzudeuten, daß unter Umständen im salzfreien Medium eine wirkliche Bindung des Mittelstücks an ambozeptorbeladene Blutkörperchen erfolgen kann. Als Methode zur Darstellung von persensibilisiertem Blut ist jedenfalls das Behandeln von ambozeptorbeladenen Blutkörperchen mit Meerschweinchenserum in Rohrzuckerlösung geeignet ***).

In anderen Fällen hat sich aber wiederum die Bedeutung der Ambozeptormenge für die Art antireaktiver Einflüsse sehr gut demonstrieren lassen. So haben die Untersuchungen von v. Dungern & Hirschfeld, wie auch von Guggenheimer gezeigt, daß bei der antireaktiven Hemmung der Komplementwirkung durch hypertonische Kochsalzlösungen oder physiologische Barium- oder Calciumchloridlösungen trotz des Ausbleibens der Hämolyse Mittelstück aufgenommen werden kann, und zwar um so mehr, mit je höheren Ambozeptordosen die Blutkörperchen beladen sind. Hinreichend sensibilisierte Blutkörperchen lassen sich also auch derart leicht persensibilisieren.

Was das Verhalten der isolierten Komponenten des Komplements gegenüber verschiedenartigen Einflüssen — außer den schon erwähnten thermischen — anlangt, so ergaben die Untersuchungen Guggenheimers, daß die Bindung des isolierten Mittelstücks durch hypertonische Kochsalzlösungen eine partielle Hemmung erfährt, und daß die Hemmung gegenüber der Wirkung des Endstücks auf persensibilisiertes Blut eine vollständige ist. Säure und Alkali wirken auf beide Komponenten zerstörend (dabei unter Umständen ein begünstigender Einfluß geringer Säurekonzentration auf die Mittelstückwirkung) und können sich im übrigen nach Liefmann & Cohn wechselnd verhalten. Geringe Säure- oder Alkalikonzentrationen können nach Guggenheimer die Bildung der Brandschen Modifikation in Kochsalzlösung verhindern oder verzögern. Alkalische Reaktion übt auf die Bindung des Mittelstücks an ambozeptorbeladene Blutkörperchen einen hemmenden Einfluß aus. Ueber den Einfluß des salzarmen Mediums

*) Die Bindung des Mittelstücks derart persensibilisierter Blutkörperchen ist nach Skwirsky nicht reversibel.

**) Es sind daher direkt in Rohrzuckerlösung hergestellte Blutaufschwemmungen für derartige Versuche überhaupt nicht zu verwenden, da sie Mittelstück enthalten. Es muß dabei dahingestellt bleiben, ob der Uebergang des Mittelstücks aus dem Serum in das Blutkörperchensediment im Sinne einer Globulinfällung oder im Sinne einer nur im salzfreien Medium erfolgenden und in Kochsalzlösung wieder reversiblen Modifikation aufzufassen ist.

***) Nach Guggenheimer empfiehlt es sich auch zur Herstellung persensibilisierten Blutes das ambozeptorbeladene Blut mit Meerschweinchenmittelstück, das durch längeren Aufenthalt in Kochsalzlösung die Brandsche Modifikation erfahren hat, zu behandeln.

auf die Komponenten, wie auch über die Wirkung des Aethers vergleiche Guggenheimer. Nach Liefmann & Cohn wirkt Chlorcalcium hemmend auf beide Komplementteile, Cholesterin aber nur auf das Mittelstück, nicht aber auf die in Kochsalzlösung gelagerte Globulinfraktion (Brandsche Modifikation).

Wenn die berichteten Untersuchungen jedenfalls darauf hindeuten, daß bei der Komplementwirkung wohl außer den als Mittelstück und Endstück bezeichneten Fraktionen noch mehr Komponenten beteiligt sind, so werden andererseits in einigen neueren Arbeiten die verschiedenen Erscheinungsformen ohne die Annahme einer komplexen Konstitution zu erklären versucht. So nimmt P. Schmidt an, daß „das Komplementkolloid mit größter Wahrscheinlichkeit ein einheitliches Eiweißglobulin ist und bei der Globulinausflockung nur mitgerissen und physikalisch adsorbiert, nicht chemisch gespalten wird".

Die Befreiung des Komplements aus dieser Verankerung an das Globulin soll nach dem genannten Autor einerseits durch Albuminlösung (Endstück), andererseits durch Ambozeptorwirkung erfolgen können. Auf Grund einer derart kolloidchemischen Betrachtung führt Schmidt die Bildung der Brandschen Modifikation darauf zurück, daß die Gegenwart von Elektrolyten eine Verstärkung der Adsorptionsfestigkeit bedingt. Außerdem käme bei dem Zusammenwirken von Globulin und Albumin noch Summation durch geringe im Albuminteil enthaltene Komplementmengen in Betracht. So verlockend es wäre, mit der Annahme einer einheitlichen Komplementsubstanz auszukommen, so dürften sich vorläufig doch die Erscheinungen unter das erörterte Prinzip keineswegs leicht einordnen lassen. Einerseits sei darauf verwiesen, daß, wie Friedemann gezeigt hat, die Schutzwirkung, welche das Albumin des Meerschweinchenserums gegenüber der antikomplementären Globulinfunktion ausübt, sich von der Endstückwirkung durch Thermostabilität unterscheidet*), andererseits bietet das Verständnis des Zusammenwirkens von Globulin und Albumin, wenn man lediglich die Globulinfraktion als den Sitz des Komplements auffaßt, nicht unerhebliche Schwierigkeiten**).

Wie schwierig es ist, auf Grund der vorhandenen Literaturangaben einen Ueberblick zu gewinnen, zeigt der Umstand, daß Bronfenbrenner & Noguchi gerade zu einem entgegengesetzten Ergebnis gelangten und den Albuminteil als Träger der gesamten Komplementwirkung auffassen.

Nach diesen Autoren handelt es sich bei der Entfernung des Globulins bei den verschiedenartigen Verfahren um eine reversible Inaktivierung durch veränderte Reaktion (bei der Salzsäurefällung Alkali, bei der Kohlensäuremethode Säure, bei der Dialyse Alkali). Die Restitution der Wirkung durch Globulinzusatz wird danach lediglich durch Alkali-, resp. Säurebindung an die Globuline herbeigeführt***). An Stelle der Globulinfraktion sollen auch Albumosen, Pepton, Alanin zur Reaktivierung geeignet sein. Man wird gut tun, weitere Untersuchungen zur Beurteilung dieser Ergebnisse abzuwarten.

3. Wirkungsart.

Was das Zusammenwirken der Komponenten bei der Komplementfunktion anlangt, so sei im vorhinein bemerkt, daß die Arbeiten, welche sich mit dieser Frage beschäftigen, einer dritten

*) Die Albumine des Menschenserums verlieren hingegen nach Friedemann durch $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 55° ihre „antiglobulinen" Eigenschaften.

**) Die Thermolabilität der Endstückwirkung lediglich auf latente Komplementreste zu beziehen, die, wie es Schmidt ausführt, zur Summierung bis zum Schwellenwert erforderlich sind, dürfte bei quantitativer Betrachtung nicht ohne weiteres angängig erscheinen.

***) Vgl. auch die Ausführungen von Bronfenbrenner & Noguchi über die Inaktivierung durch Verdünnung mit salzfreiem Wasser und durch saure Phosphatgemische.

Komponente außer den als Mittelstück und Endstück bezeichneten Fraktionen nicht Rechnung tragen und daher vielleicht in manchen Punkten auf Grund der neugewonnenen Kenntnisse revisionsbedürftig erscheinen könnten.

Bezüglich der Beziehungen von Mittelstück und Endstück im nativen Serum hatten Brand & Hecker ursprünglich angenommen, daß das Verhalten der Brandschen Modifikation, welche ja im nativen Serum, sowie im besalzenen Gesamtdialysat nicht eintritt, für eine Verbindung von Mittelstück und Endstück zum wirksamen Komplement spricht. Jedoch darf man nach den bereits erörterten Erfahrungen den Schutz, welcher dem Mittelstück bei Gegenwart der Albuminfraktion zuteil wird, nicht mehr ohne weiteres auf eine Endstückwirkung beziehen, so daß die Schlußfolgerung, daß Mittelstück und Endstück im Gesamtkomplement vereinigt sind, nicht mehr stichhaltig erscheint. Es soll daher die Frage, ob Mittelstück und Endstück in mehr oder weniger lockeren Beziehungen zueinander stehen oder nicht, dahingestellt bleiben.

Von besonderem Interesse erscheinen die Beziehungen von Mittelstück und Endstück zu den ambozeptorbeladenen Blutkörperchen. Was dabei das Endstück anlangt, so wird in Uebereinstimmung mit Brand wohl allgemein angenommen, daß Beziehungen zu den ambozeptorbeladenen Blutkörperchen nicht bestehen, daß vielmehr solche erst nach vorangegangener Mittelstückswirkung eintreten. Komplizierter ist aber die Beantwortung der Frage nach den Beziehungen zwischen ambozeptorbeladenen Blutzellen und Mittelstück. Hier hatten die Untersuchungen von Brand & Hecker gezeigt, daß das Mittelstück auf ambozeptorbeladene Blutzellen sowohl bei Brutschranktemperatur, als auch bei 0° derart einwirkt, daß die von der Zwischenflüssigkeit befreiten Blutsedimente nunmehr der Einwirkung des Endstücks unterliegen. In gleicher Weise konnte auch das Brandsche Kochsalzmittelstück zur Wirkung gebracht werden. Brand & Hecker haben danach auf eine Bindung des Mittelstücks geschlossen. Demgegenüber haben Liefmann & Cohn nur unter Verwendung stark ambozeptorbeladener Blutkörperchen (bei Brand & Hecker 10 Ambozeptoreinheiten) eine Bindung nachweisen können, nicht dagegen bei Verwendung geringer Ambozeptordosen. Auch Braun hat in Bestätigung dieser Angaben eine Bindung des isolierten Mittelstücks an ambozeptorbeladene Blutzellen erst bei einem gewissen Ambozeptorüberschuß eintreten sehen.

Auch bei stark ambozeptorbeladenen Blutkörperchen bedarf das isolierte Mittelstück nach Liefmann & Cohn erheblich längerer Zeit zur Verankerung, als man nach der relativ rasch erfolgenden Hämolyse bei der Mischung von Mittelstück und Endstück annehmen sollte. Hier könnte man aber wohl in Anlehnung an die bereits erwähnten Ausführungen von Schmidt annehmen, daß eine gewisse Zeit notwendig ist, um das an das Globulin adsorbierte Mittelstück frei zu machen, während bei der Mischung mit Endstück die Schutzwirkung der Albumine die Bedingungen günstiger gestaltet*). In gleicher Weise könnte man verstehen, daß bei zu schwach sensibilisierten Blutkörperchen eine Bindung, d. h. Befreiung des Mittelstücks von dem Globulin durch den Mangel an hinreichender Avidität überhaupt nicht ermöglicht wird. Es dürfte

*) Daß das Kochsalzmittelstück bei gleichzeitigem Mischen mit Endstück unwirksam ist, könnte darauf beruhen, daß das durch den Aufenthalt in Kochsalzlösung stärker adsorbierend gewordene Globulin das Endstück bindet, daß aber nach vorheriger Mittelstückwirkung auf die ambozeptorbeladenen Blutkörperchen die Avidität der letzteren überwiegt, resp. der Globulinwirkung zuvorkommt. Tatsächlich gibt Dean an, daß Endstück von einer Euglobulinsuspension in Kochsalzlösung gebunden wird, und er erblickt hierin die Ursache der Brandschen Modifikation (vgl. hierzu auch Ledingham & Dean).

daher in diesem Sinne kein hinreichender Grund vorliegen, mit LIEFMANN & COHN die Bindung des Mittelstücks von der eigentlich hämolytischen Wirkung zu trennen und zwischen Hämolyse und Komplementbindung prinzipiell zu differenzieren. Tatsache ist ja, daß die Bindung, resp. Wirkung des Mittelstücks auf das ambozeptorbeladene Blut die Empfindlichkeit gegenüber dem Endstück zur Folge hat, wie das auch von LIEFMANN & COHN zugegeben wird. Allerdings betrachten die genannten Autoren den zur Hämolyse erforderlichen Teil des Mittelstücks als unmeßbar klein, da sie in Bindungsversuchen bei der Prüfung des Abgusses eine Abnahme nicht feststellen konnten (vgl. hierzu FRIEDEMANN, SCHMIDT). LIEFMANN & COHN neigen daher dazu, das Verhalten des Mittelstücks mit demjenigen von Fermenten zu vergleichen.

Das unterschiedliche Verhalten, welches LIEFMANN & COHN zwischen Immunserum vom Kaninchen und von der Ziege bei der Bindung des Mittelstücks in der Kälte beobachtet haben, ließe sich vielleicht auch auf Aviditätsdifferenzen zurückführen. Jedenfalls ergibt sich aus den Arbeiten von LIEFMANN & COHN, daß die Bindung des Mittelstücks aus der isolierten Globulinfraktion an ambozeptorbeladenes Blut nicht allgemein, wie zuerst BRAND & HECKER annahmen, erfolgt, sondern wesentlich von der Ambozeptormenge abhängig ist. Andererseits muß man sicherlich eine Einwirkung des Mittelstücks auf die sensibilisierten Zellelemente annehmen, und wird dabei wohl jedenfalls vermuten müssen, daß eine Bindung irgendwelcher Art, mag sie reversibler Natur sein oder nicht, der Wirkung vorangeht.

Die Frage, ob den Komplementen Fermentcharakter zukommt, ist außerdem in zahlreichen Versuchen mit dem gesamten ungespaltenen Komplement analysiert worden. Eine präzise Beantwortung ist um so schwieriger, als ja auch in der Fermentlehre durchaus keine einheitliche Auffassung besteht.

EHRLICH & MORGENROTH haben von Anfang an die Komplemente als fermentähnliche Stoffe bezeichnet, ohne sich aber direkt für die Fermentnatur auszusprechen („zymotoxische Gruppe"). Auf Aehnlichkeiten zwischen Komplementen und Fermenten, wie auch zwischen Toxinen und Fermenten ist wiederholt hingewiesen worden, und v. LIEBERMANN hat sich, darauf fußend, daß bei der Komplement- ebenso wie bei der Toxinwirkung ein quantitativer Verbrauch stattfindet, gegen die Fermenttheorie ausgesprochen.

In neuerer Zeit ist eine Identifizierung der Wirkungsart der Komplemente mit derjenigen der Fermente in zweierlei Richtung versucht worden, einmal durch die Analyse der Beziehungen zwischen Wirkung und Konzentration, auf der anderen Seite durch eine neue Erörterung der Frage nach dem Verbrauch der Komplemente bei der Wirkung. In ersterer Hinsicht sind die Untersuchungen von KISS & SCHELLER zu nennen, nach denen die Komplementwirkung in ausgesprochener Weise von der Konzentration abhängig ist*).

Die Angaben von KISS & SCHELLER sind auch von LIEFMANN & ANDREEW, sowie UNGERMANN & KANDIBA im wesentlichen bestätigt worden. Untersuchungen von FRÄNKEL, sowie von CONRADI ausgeführte Versuche ließen die Abhängigkeit der Komplementwirkung von der Konzentration nicht in dem von anderen Autoren behaupteten Grade erkennen. Keinesfalls wird man aber die Tatsache an sich für die Fermenttheorie verwerten können, da es sich hierbei um ein allgemeines, bei verschiedenartigen Reaktionen zu beobachtendes Prinzip handelt und der Einfluß der Konzentration sich auch bei andersartigen sicherlich nicht fermentähnlichen hämolytischen Agentien geltend macht (vgl. hierzu LIEFMANN & ANDREEW, SACHS, BORDET und andere).

*) Es sei bemerkt, daß man in praktischer Hinsicht auch früher den Faktor der Konzentrationsunterschiede berücksichtigt hat, indem man bei hämolytischen Versuchen stets für gleiches Volumen und insbesondere bei der Komplementbindung dafür sorgte, daß Vorversuch und Hauptversuch in gleichem Volumen ausgeführt wurden. Direkte Angaben, daß die Hämolyse in konzentrierten Mischungen von Blut und Serum stärker sein kann, als in verdünnten, liegen bereits von seiten GAYS, sowie SACHS' & ALTMANNS vor.

Man muß jedenfalls annehmen, daß, ganz abgesehen von jeder Komplementtheorie, die Reaktionsgeschwindigkeit, d. h. die Schnelligkeit der Hämolyse, von der Konzentration in weitem Maße abhängt (vgl. v. Liebermann & v. Fenyvessy, auch Bordet & Gay)*).

Eng verwandt mit der Frage nach der Abhängigkeit von der Konzentration ist diejenige, ob bei hinreichender Konzentration die lösbare Blutmenge unbeschränkt ist. Nun kann sogar die gelöste Blutmenge bei steigendem Zusatz sensibilisierter Blutkörperchen zunehmen, trotzdem die Hämolyse eine nur partielle ist. Untersuchungen dieser Art rühren von Kiss, Rusznyák, Scheller, Liefmann & Cohn her. Die Ergebnisse sind nicht ganz einheitlich, jedenfalls werden keineswegs beliebige Blutmengen gelöst (Kiss, Liefmann & Andreew), und die Schnelligkeit der Hämolyse nimmt immerhin mit der Steigerung der Blutkörperchenmenge deutlich ab. Wie vorsichtig man in der Deutung derartiger Befunde zugunsten der Fermentnatur des Komplements sein muß, haben Liefmann & Andreew selbst gezeigt, indem sie bei der Saponinhämolyse im Prinzip gleiche Verhältnisse, wenn auch nicht so ausgesprochener Art, antrafen**).

Für die Tatsache, daß durch Komplement in gewissen Grenzen mit steigender Blutmenge mehr Blut gelöst wird, könnte man eine verschiedene Empfindlichkeit der Blutkörperchen verantwortlich machen, wie das durch v. Liebermann & v. Fenyvessy, zumal auf Grund von Untersuchungen von Dienes, geschieht (vgl. hierzu Rusznyák). Man muß auf Grund von individuellen Differenzen der einzelnen Blutkörperchen berücksichtigen, daß mit steigender Blutmenge die absolute Zahl der empfindlicheren Blutzellen zunimmt. Vielleicht nimmt auch die Avidität, mit der das Komplement gebunden wird, mit der Vermehrung der Zahl von sensibilisierten Blutkörperchen zu, ebenso wie es ja auch bei Steigerung der Ambozeptormenge für eine konstante Bluteinheit der Fall ist.

Auf den von Rusznyák hervorgehobenen monomolekularen Charakter der hämolytischen Serumwirkung [allmähliches Abnehmen der anfangs hohen Reaktionsgeschwindigkeit***)] glauben v. Liebermann & v. Fenyvessy kein Gewicht legen zu sollen, da sie auch bei anderen hämolytischen Agentien die Hämolyse nach gleichen Typen verlaufen sahen. Die genannten Autoren meinen daher, daß nicht die ursächliche Reaktion, sondern der Vorgang des Hämoglobinaustritts von wesentlicher Bedeutung auf den zeitlichen Verlauf ist.

Bedeutungsvoller als die erörterten Untersuchungen erscheinen in bezug auf die Frage der Fermentwirkung diejenigen, welche den Verbrauch des Komplements betreffen. Liefmann & Cohn, wie auch Bail & Suzuki haben über Versuchsserien berichtet, in denen sie einerseits schwach, andererseits stark sensibilisierte Blutkörperchen verwendeten und zu einer gegebenen Komplementmenge gleiche Teile von ambozeptorbeladenen Blutkörperchen sukzessive nach erfolgter Hämolyse zusetzten.

Die Ergebnisse der genannten Autoren sind insoweit nicht neuartig, als sie die bereits von Muir & Ferguson, sowie Bordet beschriebene und auf Grund

*) Bei der Labilität der Komplementwirkung wäre vielleicht auch die Möglichkeit einer Inaktivierung während des Latenzstadiums in Betracht zu ziehen, die mit zunehmender Verdünnung größer werden könnte (siehe hierzu auch Scheller).

**) Angaben über den Einfluß der Blutmenge siehe auch bei Noda, sowie M'Gowan und Ritchie.

***) Vgl. hierzu auch ältere Versuche von Henri, Cernovodéanu & Henri, sowie Arrhenius.

der Ambozeptortheorie von vorneherein selbstverständliche Tatsache betreffen, daß ambozeptorbeladenes Blut mehr Komplement binden kann, als zur Hämolyse erforderlich ist, und man wird bereits auf Grund dieses Umstandes, zu dem noch die von Liefmann & Cohn hervorgehobenen Faktoren der Verdünnung und der Labilität bei längerem Aufenthalt hinzukommen, den Autoren darin folgen müssen, daß der Komplementverbrauch bei den üblichen hämolytischen Versuchen keinen Schluß auf den zur Hämolyse erforderlichen Komplementbedarf gestattet. Es ist ferner ohne weiteres verständlich, daß stark sensibilisierte Blutkörperchen bei fraktioniertem Zusatz zu einer gegebenen Komplementmenge mehr Komplement verbrauchen als schwach sensibilisierte, und daß demnach Fraktionierung des Blutes bei starker Sensibilisierung geringere Hämolyse ergibt als bei schwächerer. Das entspricht der Tatsache, daß Ambozeptormenge und Komplementbindungsvermögen bis zu einem gewissen Grade einander proportional sind, wie das auch von Bordet erneut hervorgehoben wurde.

Liefmann & Cohn, sowie Bail & Suzuki behaupten, daß ein Komplementverbrauch bei der eigentlichen Hämolyse überhaupt nicht stattfindet, da bei sukzessivem Zusatz von ambozeptorbeladenem Blut zu der im Reihenversuch bei Verwendung der Bluteinheit sich als minimale komplett lösende Dosis ergebenden Komplementmenge (resp. Konzentration) eine größere Anzahl von Bluteinheiten der Hämolyse anheimfallen. Die Zahl reduziert sich andererseits nicht unerheblich, wenn man eine bestimmte Zeit zwischen den einzelnen Blutzusätzen verstreichen läßt und nicht sofort nach eingetretener Hämolyse das Blut zufügt.

v. Liebermann & v. Fenyvessy unterscheiden bei der Diskussion dieser Versuche zwischen Reaktionsgeschwindigkeit, für welche die Konzentration des Komplements wesentlich in Betracht kommt, und der Bestimmung der wirksamen Komplementmenge bei genügender Konzentration, um welche es sich nach den genannten Autoren bei den Verbrauchsversuchen handelt. Ein gewisser Verbrauch ist wohl immerhin zu konstatieren, da, wie auch v. Liebermann & v. Fenyvessy hervorheben, bei sukzessivem Blutzusatz die Schnelligkeit der Hämolyse abnimmt. Da aber sicherlich der Komplementverbrauch überhaupt sich nicht auf die zur Hämolyse erforderliche Komplementmenge beschränkt, muß man Liefmann & Cohn, sowie Bail & Suzuki wohl insofern beipflichten, als man den nachweisbaren Komplementverbrauch nicht ohne weiteres auf den hämolytischen Prozeß beziehen kann. Andererseits erscheint es nicht angängig, aus einem Mangel an Komplementverbrauch auf ein Fehlen der Komplementbindung überhaupt zu schließen. Es kann sich sehr wohl um eine reversible Komplementbindung handeln, reversibel in dem Sinne, daß das Komplement nach erfolgter Wirkung noch in aktionsfähigem Zustande wieder abspringen kann, wenn eine hinreichende Avidität vorhanden ist, daß aber die Bindung mit der Zeit eine sekundäre Verfestigung erfährt, wie man es ja bei zahlreichen Immunitätsreaktionen zu sehen gewohnt ist.

Keinesfalls liegt, wie das auch jüngst von Bordet ausgeführt wurde, ein Grund dazu vor, die Komplementbindung als „methämolytische“ Reaktion erst als Folge der Hämolyse zu betrachten. Bordet gelangt in der erwähnten neueren Arbeit auf Grund einer Diskussion der erörterten Versuchsergebnisse zu einer Ablehnung der aus ihnen von den Autoren gezogenen Schlußfolgerung.

Zu berücksichtigen ist auch, daß die Hämolyse durch Lösungsprodukte befördert werden kann. Liefmann & Cohn beschreiben eine Beschleunigung der Hämolyse durch gelöste Erythrocyten. Andererseits wird man natürlich annehmen müssen, daß nach erfolgter Hämolyse schon durch die Funktion der Stromata gewisse antikomplementäre Wirkungen hinzukommen. Keineswegs wird aber ein Grund vorliegen, wesentlich von dem Freiwerden stark antikomplementärer Stoffe nach der Hämolyse (Liefmann & Cohn) oder methämolytischen Reaktion (Bail & Suzuki) zur Erklärung der Komplementbindung zu sprechen. Daß die durch spezifische Ambozeptorbindung vermittelte Komplementbindung weiter fortschreiten kann, wenn die Hämolyse bereits be-

endet ist, muß durchaus natürlich erscheinen. Bordet spricht überhaupt auf Grund einer kritischen Darstellung der Idee, „daß das Komplement als ein Katalysator bei der Hämolyse wirkt und daß diese die Komplementfixation bewirkt, anstatt deren Folge zu sein", jede Berechtigung ab. Ebenso haben v. Liebermann & v. Fenyvessy erneut gegen die Fermentnatur der Komplemente Stellung genommen. Es sei auf diese Uebersichten sowie auf die diskutierten Originalarbeiten der Autoren verwiesen; ein weiteres Eingehen auf die Einzelheiten würde zu weit führen.

Wichtiger als die Frage, ob Komplemente Fermente sind oder nicht, dürfte die weitere Analyse der Beziehungen zwischen Komplementbindung und Komplementwirkung bei der Hämolyse sein, wobei freilich noch viele Faktoren einer eingehenden Bearbeitung bedürftig erscheinen.

Die Versuche von Skwirsky, sowie von Gengou, welche die Frage betreffen, ob man in den durch Ambozeptor-Komplement gelösten Blutkörperchen noch die eine oder die andere Komponente des Komplements auffinden kann, sind in dem hier erörterten Sinne nicht ohne weiteres verwertbar. Denn nach eingetretener Hämolyse wurde mit der Prüfung mehr oder weniger lange Zeit gewartet, so daß sich für die Frage, ob Komplementbindung der Hämolyse vorausgehen muß, kein zwingender Schluß ergibt. Bemerkenswert ist nur, daß nach Gengou im Gegensatz zu der Auffassung Skwirskys die Verhältnisse bei der Prüfung auf Gesamtkomplement und Endstück bei der Hämolyse nicht anders liegen, als bei der später noch zu besprechenden Komplementbindung durch Zusammenwirken von Antikörpern und gelösten Antigenen. Auch bei der Hämolyse gelang es Gengou, ebenso wie Skwirsky bei der Komplementbindung unter geeigneten Bedingungen nachzuweisen, daß in der Flüssigkeit die Komplementwirkung erloschen ist, nach Zusatz von Mittelstück aber noch in Erscheinung tritt. Der Schluß, daß zwischen dem Verschwinden von Mittelstück und Endstück eine Disproportionalität besteht, ist nicht ganz zwingend. Wir haben ja bereits Fälle von Komplementinaktivierung erörtert, in denen die Komplementwirkung erloschen ist, aber sowohl nach Mittelstück- als auch Endstückzusatz resp. Zusatz der dritten Komponente eine Restitution der Wirkung eintritt. In den Versuchen der Autoren ist aber im allgemeinen nur auf Endstück geprüft worden, in einem Versuch Gengous auch auf Mittelstück, während das Fehlen von Mittelstück bei mangelnder Komplementwirkung im allgemeinen als selbstverständlich angenommen wurde. Auf Grund der erörterten neueren Kenntnisse über die komplexe Konstitution der Komplemente sind auch in dieser Hinsicht neuere Untersuchungen wünschenswert, insbesondere auch unter Berücksichtigung der minimalen Zeit, nach welcher die Komplementwirkung nicht mehr nachweisbar ist.

4. Natur der Komplemente.

Versuche, die Komplemente aus dem Blutserum zu isolieren und derart ihre chemische Beschaffenheit zu ergründen, sind bisher ebenso, wie das bei den Ambozeptoren der Fall ist, ergebnislos gewesen. Dagegen sind von seiten v. Liebermanns und seiner Mitarbeiter, wie auch von Noguchi zahlreiche Bemühungen unternommen worden, komplementartig wirkende Gemische herzustellen. Die Autoren gehen dabei von der Ansicht aus, daß es sich bei der Komplementwirkung wesentlich um Lipoidwirkungen handelt*). Als Ausgangspunkt für diese Untersuchungen darf wohl die von Metschnikoff & Tarassévitch entdeckte hämolytische Wirkung der Organextrakte betrachtet

*) Auch Dautwitz & Landsteiner (Landsteiner & Stankovic) hatten es bereits für nicht unwahrscheinlich gehalten, daß die Komplemente vielleicht Lipoid-Eiweißverbindungen sind. Allerdings dürften die Gründe (antikomplementäre Wirkung von fettartigen Stoffen, Komplementinaktivierung durch fettlösende Mittel, Wirkung des Lecithins bei der Schlangengifthämolyse) heute kaum stichhaltig erscheinen.

werden (vgl. auch SHIBAYAMA, KLEIN u. a.). Allerdings konnte die Annahme, daß es sich hierbei um komplementartige Funktionen handelt, sehr bald durch die Untersuchungen KORSCHUNS & MORGENROTHS widerlegt werden, aus denen sich ergab, daß die Extrakthämolysine koktostabil und akohollöslich sind, daß sie von roten Blutkörperchen auch bei 0° gebunden werden*), daß sie durch normale Sera (auch nach dem Erhitzen auf 100°) stark beeinflußt werden, und daß sie endlich autolytisch wirken.

Es handelt sich also um wesentliche Eigenschaften, die eine absolute Differenzierung von den Komplementen beweisen. Von den zahlreichen Autoren, welche weiterhin hämolytische Wirkungen von Extrakten, Organautolysaten etc. beschrieben haben, seien genannt: SAVTSCHENKO & BERDNIKOFF, DÖMENY, DONATH & LANDSTEINER, LÜDKE, MICHELI & DONATI, KULLMANN, FUKUHARA, TALLQUIST, FAUST & TALLQUIST, LANDSTEINER & RAUBITSCHEK, FRIEDEMANN und viele andere. Ein näheres Eingehen auf die zahlreichen Arbeiten erübrigt sich, da es sich in den für die hier vorliegende Betrachtung wesentlichen Punktion um eine Bestätigung der Angaben KORSCHUNS & MORGENROTHS handelt. LEVADITI meint allerdings, daß man durch kurzdauerndes Mazerieren makrophagenreicher Organe thermolabile komplementartige Stoffe erhalten kann (cf. auch LEVADITI & ROSENBAUM). Jedoch soll gleich an dieser Stelle bemerkt werden, daß eine gewisse Thermolabilität der Extrakte nicht ohne weiteres einen Schluß auf die Komplementnatur der in ihnen enthaltenen wirksamen Stoffe gestattet. Entsprechende hämolytische Stoffe sind nicht allein in den Organen, sondern zuerst von WÖLFEL & LEVADITI auch im Blutserum nachgewiesen worden, charakterisiert durch Thermostabilität und Alkohollöslichkeit.

Bereits KYES & SACHS haben die hämolytische Wirkung der Seifen hervorgehoben und die Vermutung ausgesprochen, daß die hämolytische Wirkung der Organextrakte insbesondere durch Fettsäuren und Seifen bedingt ist. Für die Seifennatur der Extrakthämolysine sind auch LEVADITI, LANDSTEINER und seine Mitarbeiter eingetreten, und NOGUCHI ist durch eine detaillierte Analyse gleichfalls zu der Auffassung gelangt, daß die Extrakthämolysine wesentlich Seifen sind. Tatsächlich handelt es sich bei der hämolytischen Wirkung der Seifen und der Organextrakte um weitgehende bemerkenswerte Analogien (vgl. hierzu auch die Arbeiten von MORGENROTH & SCHÄFER, FRIEDEMANN, M. FRIEDEMANN & SACHS, NOGUCHI, v. LIEBERMANN, HESSBERG u. a.). Daß die hämolytische Wirkung der Seifen im Blutserum (nach KOBERT 0,12 Proz. Seifengehalt) nicht zum Ausdruck gelangt, liegt, wie v. LIEBERMANN mit Recht hervorgehoben hat, daran, daß die Eiweißstoffe des Serums, sowie Kalksalze etc. hemmend auf die Seifenhämolyse wirken (vgl. auch NOGUCHI)**).

Sowohl NOGUCHI als auch v. LIEBERMANN gingen ursprünglich von der Ansicht aus, daß die Seifen in der im Blutserum vorhandenen, in bezug auf die Hämolyse larvierten Form die Komplemente darstellen. NOGUCHI glaubt den Beweis hierfür dadurch erbracht zu haben, daß Gemische von Seifen und inaktiviertem Meerschweinchenserum (allerdings nur auf 51° erhitzt!) ambozeptorbeladene Blutkörperchen im Gegensatz zu nativen auflösen.

Dabei macht NOGUCHI auf eine Reihe von Analogien im Verhalten seiner Seifen-Serumgemische und der Komplemente aufmerksam (spontanes Verschwinden der Funktion, Inaktivierung bei 56°, Ausbleiben der Hämolyse bei 0°, Hemmung durch Säure, Alkali und Salze, Inaktivierung durch Zellelemente, Hemmung durch Schutzstoffe, Zerstörung durch photodynamische Wirkung).

*) Ohne dabei hämolytisch zu wirken. Bei Ueberführung in Brutschranktemperatur tritt Hämolyse ein. Im salzfreien Medium ist die hämolytische Wirkung der Organextrakte reduziert (BAUER).

**) Weitere Angaben über Hemmung der Seifenhämolyse durch Eiweißstoffe siehe insbesondere bei M. FRIEDEMANN & SACHS, K. MEYER, LIEFMANN & COHN. Eialbumin scheint die Seifenhämolyse nicht regelmäßig zu hemmen, dagegen Serumalbumin und Globulin.

Nach den übereinstimmenden Ergebnissen, zu denen die Nachprüfungen verschiedener Autoren (Hecker, v. Dungern & Coca, M. Friedemann & Sachs, Bauer u. a.) gelangt sind, darf man aber annehmen, daß es sich bei den Befunden Noguchis wesentlich um die Wirkung von Resten des nicht vollständig inaktivierten Komplements handelt.

v. Liebermann hat die Frage in zahlreichen Arbeiten vielfach in Gemeinschaft mit v. Fenyvessy zunächst in etwas anderer Weise in Angriff genommen. Er wies auf eine Reihe von Analogien im Verhalten der hämolytischen Seifen- und der Komplementwirkung hin und betonte dabei insbesondere die inaktivierende Wirkung der Kalksalze sowie der Alkalien und Säuren.

Allerdings wirkt nach Friedemann & Sachs Säure eher verstärkend auf die Seifenhämolyse (vgl. auch Rondoni). Angaben über die verstärkende Wirkung der sauren Reaktion auf die Hämolyse durch Organextrakte und Lipoide finden sich auch bei Arrhenius, Rondoni. Nach Rondoni können stärkere Alkalikonzentrationen begünstigen und geringere hemmen.

Von der Auffassung ausgehend, daß dem Ambozeptor einerseits der Charakter einer schwachen Säure zukommt, daß er aber andererseits die Funktion besitzt, die Seifen aus ihrer inaktiven Verbindung im Serum frei zu machen, hat dann v. Liebermann den hämolytischen Ambozeptor durch eine chemisch bekannte Säure, und zwar die Oleinsäure, zu ersetzen gesucht. Das Ergebnis lautete, daß „Gemische, welche Seifen, Oelsäure und Serumalbumin in den angegebenen Verhältnissen enthalten, sich dem hämolytischen Immunserum überraschend ähnlich verhalten“.

Diese Aehnlichkeit stützt sich einerseits auf die Thermolabilität der Gemische. Hierzu ist aber zu bemerken, daß Eiweiß-Lipoidgemische auch dann eine gewisse Thermolabilität besitzen können, wenn eine Komplementwirkung mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die ersten Befunde dieser Art rühren von Kyes & Sachs her und zeigen, daß Gemische von Hämoglobin und Lecithin, welche Cobragift aktivieren, unwirksam sind, wenn die Hämoglobinlösung auf 62° erhitzt ist. Während hier das erhitzte Hämoglobin offenbar stärker Lecithin bindet als das native, haben aber andere Untersuchungen (Landsteiner & Ehrlich, Raubitschek & Russ, Bauer, Friedemann & Sachs) gezeigt, daß die Inaktivierung auch nur dann gelingen kann, wenn Lipoid- und Serumkomponente vorher gemischt sind. Allerdings handelt es sich dabei um etwas höhere Temperaturen (wenigstens 60°) als die zur Komplementinaktivierung hinreichenden (vgl. hierzu auch Liefmann & Cohn, Rondoni). Immerhin wird man aber zu berücksichtigen haben, daß eine Inaktivierung durch Erhitzen bei Lipoid-Serumgemischen das Vorhandensein von Komplementen vortäuschen kann.

Die Versuche v. Liebermanns, durch Oelsäurewirkung natürliche Komplemente zur Wirksamkeit gelangen zu lassen, die wohl einen größeren Anspruch auf Beweiskraft (wenigstens soweit die Säurenatur der Ambozeptoren in Betracht kommt) erheben dürften, können keineswegs als einwandfreie Stützen betrachtet werden.

Es gelang nämlich weder die Reaktivierung des erhitzten Oelsäure-Serumgemisches durch frisches Serum, noch trat Hämolyse ein, wenn Oelsäure mit Serum vor dem Blutzusatz gemischt wurde. Dagegen erfolgte eine rasche Hämolyse, wenn ein Gemisch von Oelsäure und Serum mit Blut digeriert und erst nach einem gewissen Zeitintervall von neuem Schweineserum zugesetzt wurde. Dieser hämolytische Prozeß hat aber sicherlich mit Komplementwirkung nichts zu tun. Denn v. Dungern & Coca haben gezeigt, daß es gleichgültig ist, ob man Oelsäure oder Seifen verwendet oder ob man frisches oder thermoinaktiviertes Serum benutzt, und Fritz Sachs gelangte in einer weiteren Ana-

lyse dieser interessanten, oftmals als „Beschleunigungsphänomen" bezeichneten Erscheinung zu dem Resultat, daß man das Serum durch einfaches Alkali ersetzen kann.

Nach F. Sachs müssen die Seifendosen dabei solche sein, daß sie nach längerer Zeit an und für sich lösen; die Seife kann auch durch hämolytische Lecithinpräparate ersetzt werden. Säurezusatz bis zur amphoteren Reaktion schwächt die Wirksamkeit des Serums nicht, Aetherextraktion steigert die Wirkung (dabei allmähliche Vermehrung der alkalischen Reaktion). Nach Liefmann & Cohn kann das Serum durch Albumin, nicht durch Globulin ersetzt werden.

Was das Zusammenwirken von Oelsäure mit Seife-Serumgemischen anlangt, so haben die Untersuchungen von Friedemann & Sachs ergeben, daß es sich hierbei um Summationswirkungen handeln kann, und v. Liebermann & v. Fenyvessy haben späterhin selbst diesen Einwand, so weit die Oelsäure in Betracht kommt, gelten lassen. Tatsächlich haben Liefmann & Cohn ähnliche Erscheinungen auch beim Zusammenwirken von Seife und Oelsäure (ohne Serum) eintreten sehen, und Rondoni beobachtete eine nicht unerhebliche Verstärkung der Seifenhämolyse durch Zusatz von Oelsäure. v. Liebermann & v. Fenyvessy haben daher späterhin die Oelsäure durch Borsäure ersetzt und auch durch letztere inaktive Gemische von Seifenlösung und Serumalbumin hämolytisch machen können.

Es besteht bei der Borsäure nicht der geringste Zweifel, daß Summationswirkungen auszuschließen sind, und die gleichen tatsächlichen Befunde sind auch von Rondoni unter Verwendung von Salzsäure statt Borsäure erhoben worden. Es fragt sich nur, ob es angängig ist, ein derartiges Zusammenwirken von Seife-Serumgemischen und Säuren ohne weiteres mit dem Mechanismus der Ambozeptor-Komplementwirkung zu identifizieren. In dieser Hinsicht verdient vielleicht der von Rondoni hervorgehobene Umstand Berücksichtigung, daß Säuren nicht nur Gemische von Seife und Serum „aktivieren", sondern auch die Hämolyse durch Lipoide oder alkoholische Organextrakte im allgemeinen mehr oder weniger erheblich verstärken können (vgl. Arrhenius, Friedemann & Sachs, Rondoni). Von Interesse ist, daß die Aktivierung nach v. Liebermann & v. Fenyvessy bei Gemischen von Kalksalzen und Cholesterin einerseits, Seifenlösungen andererseits gelingt, nicht dagegen bei Gemischen von Seifen und kristallisiertem Serumalbumin. Bei der Inaktivierung durch Kalksalze kann auch oxalsaures Natrium restituierend wirken.

Wenn man das angeführte Material berücksichtigt und dabei noch den Umstand, daß bei Ersatz des oleinsauren Natriums durch Oleinsäure ähnliche Resultate erhalten werden können, so dürften, wie das Rondoni hervorhebt, diese Beispiele der Aktivierung von unwirksamen Stoffen als Analoga im Sinne der Ambozeptor-Komplementwirkung nicht ohne weiteres befriedigen.

Tatsächlich hat v. Fenyvessy unwirksame Gemische von Seifen und Serumalbumin (Witte-Pepton, Kalksalze) bereits durch Zusatz einer erhöhten Kochsalzkonzentration hämolytisch werden gesehen, was übrigens älteren Angaben von Nolf & Bayer über die Steigerung der hämolytischen Wirkung gallensaurer Salze bei erhöhter Kochsalzkonzentration entspricht. Augenscheinlich sind also die begünstigenden Faktoren mannigfacher Art, und es verdient vielleicht hervorgehoben zu werden, daß der Einfluß der Kochsalzhypertonie sich bei den Seifen-Serumgemischen gerade in dem entgegengesetzten Sinne äußert als bei den natürlichen Komplementen. Auch die von den Autoren angeführten Kältetrennungsversuche dürften nicht ohne weiteres hinreichend beweiskräftig erscheinen.

Bei dieser Sachlage muß den neueren Versuchen v. Liebermanns & v. Fenyvessys, künstliche Gemische herzustellen, welche unter Verwendung natürlicher Immunambozeptoren komplementartig wirken, erhöhtes Interesse zugewandt werden.

Wie schon erwähnt, haben die von verschiedenen Seiten (Hecker, v. Dungern & Coca, Friedemann & Sachs, Liefmann & Cohn, Rondoni) vorgenommenen Nachprüfungen mit Seife-Serumgemischen die Komplementwirkung der letzteren trotz vielfacher Bemühungen nicht bestätigen können, ja von einer Reihe von Autoren (zuerst von Hecker, v. Dungern & Coca) war sogar angegeben worden, daß sensibilisierte Blutkörperchen der Seifenhämolyse gegenüber resistenter sind als nicht sensibilisierte. Im Gegensatz dazu stehen jedoch die experimentellen Erfahrungen von v. Knaffl-Lenz, sowie die eingehende Analyse v. Liebermanns & v. Fenyvessys, nach denen Seifenlösungen ambozeptorbeladene Blutkörperchen rascher auflösen als native (vgl. hierzu jedoch Liefmann, Cohn & Orloff und an früherer Stelle). Jedenfalls braucht man wohl mit v. Liebermann & v. Fenyvessy diesem Moment keine besondere Bedeutung zuzuschreiben.

Die Resultate der neueren Versuche fassen v. Liebermann & v. Fenyvessy folgendermaßen zusammen: „Es gelingt durch Vermischen von Natronseife mit verschiedenen in den normalen Seris vorkommenden Substanzen Gemische herzustellen, die sich den natürlichen Komplementen darin ähnlich verhalten, daß sie sensibilisierte Blutkörperchen viel stärker hämolysieren als normale bzw. bei einer bestimmten Versuchszeit erstere komplett, letztere gar nicht auflösen. Als besonders zweckmäßig erweisen sich Kombinationen, die außer Seife Serumglobulin und $CaCl_2$ enthalten und eine bestimmte, für jede Kombination eigens zu ermittelnde Alkalizität besitzen" (detaillierte Angaben in der Originalarbeit). Als weitere Beweise für die komplementartige Wirkung derartiger Gemische werden Thermolabilität, Spaltung durch Kohlensäure angeführt. Dagegen gelang es den Autoren ebensowenig, wie früher v. Korányi, mit derartigen künstlichen Komplementen Komplementbindung zu erzielen.

Von Liefmann, Cohn & Orloff sind gegen die neueren Angaben v. Liebermanns & v. Fenyvessys wiederum eine Reihe von Einwendungen erhoben worden, die v. Liebermann & v. Fenyvessy jedoch in einer Erwiderung entkräften zu können glauben. Es würde zu weit führen, hier auf die Einzelheiten einzugehen, und es sei daher auf die Originalarbeiten verwiesen. Eine Reihe von Differenzen, die im Sinne einer prinzipiellen Unterscheidung von Seifen- und Serumhämolyse angeführt wurden, werden von v. Liebermann & v. Fenyvessy nicht als beweiskräftig erachtet. So ist von Sachs & Altmann auf die antikomplementäre Wirkung der Seifen verwiesen worden (vgl. hierzu v. Liebermann & v. Fenyvessy). Von Neufeld & Haendel wurde angegeben, daß bei der Seifenhämolyse auch die Stromata aufgelöst werden, was bei der Komplementhämolyse nicht der Fall ist. Gegenüber der von den Autoren daraus gezogenen Schlußfolgerung gegen die Seifennatur der Komplemente verweisen v. Liebermann & v. Fenyvessy darauf, daß sich diese morphologische Differenz nur bei stark konzentrierten Seifenlösungen ergeben soll. Die Angaben Friedemanns & Herzfelds, daß durch Fettextraktionsmittel die komplettierende Wirkung des getrockneten Serums nicht abgeschwächt wird (vgl. auch Liefmann & Cohn), dürften nicht stichhaltig erscheinen, nachdem Suranyi gezeigt hat, daß derart behandelte Sera nicht als lipoidfrei betrachtet werden können. Auch dem Einwand von Michaelis & Skwirsky, daß die natürlichen Komplemente durch proteolytische Fermente inaktiviert werden können, sind v. Liebermann & v. Fenyvessy begegnet, indem sie zeigten, daß auch ein von ihnen hergestelltes eiweißfreies künstliches Komplement durch das gleiche proteolytische Ferment inaktiviert wurde. Die Angabe von Gramenitzki, daß die bei natürlichen thermoinaktivierten Komplementen beobachtete Regeneration bei künstlichen Komplementen fehlt, glaubt v. Fenyvessy widerlegt zu haben, wogegen Gramenitzki auch neuerdings die differenzierende Bedeutung der von ihm hervorgehobenen Befunde aufrecht erhält (vgl. jedoch wiederum v. Fenyvessy).

Es ist vorläufig nicht leicht, in der hier erörterten Frage nach der Natur der Komplemente einen bestimmten Standpunkt einzunehmen. Trotz zahlreicher Analogien, welche zwischen sogenannten künstlichen und natürlichen Komplementen hervorgehoben worden sind, dürften

doch eine Reihe von Bedenken bestehen, die eine weitere Analyse erforderlich erscheinen lassen, und v. LIEBERMANN & v. FENYVESSY selbst geben vorläufig die vielleicht nicht unwesentliche Tatsache zu, daß die Zusammensetzung der künstlichen Komplemente noch darin unrichtig ist, „daß in den bisher verwendeten Kombinationen die Seife eine stärkere Affinität zu den sonstigen Bestandteilen des Systems besitzt, als zu einem beliebigen Antigen-Ambozeptorsystem". Andererseits muß die Reproduktion oder die Isolierung der Komplemente auch auf Grund der von v. LIEBERMANN & v. FENYVESSY vertretenen Auffassung als eine recht schwierige Aufgabe erscheinen, wenn man mit den genannten Autoren das Komplement „als ein recht kompliziertes und labiles System gewisser Serumbestandteile auffaßt, in dem Seifen bzw. seifenähnliche Verbindungen von hämolytischer Wirkung die ausschlaggebende Rolle spielen".

Daß die Auffassung v. LIEBERMANNS & v. FENYVESSYS über das Wesen der Komplementnatur sich mit der Fermenttheorie nicht verträgt, muß nach den vorangegangenen Ausführungen als selbstverständlich erscheinen. Nach v. LIEBERMANN & v. FENYVESSY nähert sich ihre Ansicht einer vor kurzem von MORGENROTH diskutierten Vorstellung. Allerdings dürfte sich die von MORGENROTH übrigens wohl nur mit aller Reserve aufgefaßte Hypothese, „die dem ‚Komplement' als besonders wirkender Substanz keinen Raum mehr läßt, vielmehr die bisher als Komplementwirkung bezeichneten Erscheinungen der Lösungsfähigkeit der Gesamtheit der Serumstoffe (Lösungsmittel + sämtliche oder die meisten in bestimmten Verhältnissen gelösten Substanzen des Serums) zuschreibt", doch in gewisser Hinsicht von dem Standpunkte v. LIEBERMANNS & v. FENYVESSYS unterscheiden. Denn nach den letztgenannten Autoren handelt es sich bei der Hämolyse durch Komplemente in letzter Instanz um Seifenwirkung, während nach der von MORGENROTH ausgesprochenen Vermutung die wesentliche Funktion dem Ambozeptor zukäme, der durch seine Bindung gewisse Zellbestandteile löslich machen würde, für welche das Blutserum ein geeignetes Lösungsmittel wäre. Der Anlaß zur Formulierung dieser Vorstellung war für MORGENROTH die Beobachtung, daß das hämolytisch wirkende Malachitgrün in Rohrzuckerlösung diese Funktion nicht ausübt, aber die Blutkörperchen so verändert, daß sie beim Ueberführen in Kochsalzlösung der Hämolyse anheimfallen. Man wird MORGENROTH beistimmen müssen, daß hierin noch nicht genügendes Versuchsmaterial vorliegt, um mehr als eine Vermutung aufstellen zu können.

Was die Analyse der Komplementnatur mittels Antikomplementwirkung anlangt, so kann der Schluß auf die früher angenommenen Antikomplemente in engerem Sinne, d. h. solche Antikörper, welche in die haptophore Gruppe des Komplements eingreifen und derart seine Bindung verhindern, heute nicht mehr als stichhaltig erscheinen (vgl. hierzu an späterer Stelle). Dagegen darf man nach neueren Untersuchungen von STRENG, sowie von MORESCHI (vgl. auch MORESCHI & PERUSSIA) annehmen, daß den die Komplementwirkung bedingenden Stoffen ebenso wie den Ambozeptoren der Charakter als Eiweißantigen zukommt.

Nach MORESCHI kann man sogar unter Benutzung von Pferdekomplement durch die Wirkung eines gegen Pferdeeiweiß gerichteten Antiserums in ähnlicher Weise eine Agglutination durch Kettenbindung an das Komplement (resp. Komplementmittelstück) erzielen, wie sie bereits früher von MORESCHI für das Zusammenwirken von Antikörpern und korrespondierenden Antieiweißseris beschrieben wurde.

D. Ursprung der Komplemente.

Man hat vielfach die Komplemente in Beziehung zu den Leukocyten gebracht. Nach BUCHNER sollen die Leukocyten die Komplemente sezernieren, nach METSCHNIKOFF dieselben erst beim Absterben

oder bei der Blutgerinnung frei werden lassen. Was die hämolytischen Komplemente anlangt, so hätte man einen Beweis für ihren leukocytären Ursprung darin erblicken können, daß die Extrakte makrophagenreicher Organe hämolytische Wirkungen ausüben, wie das in der Tat in diesem Sinne Metschnikoff & Tarrassévitch zuerst gezeigt haben. Indes genügt es, auf den vorherigen Abschnitt zu verweisen und daran zu erinnern, daß sich diese Extrakthämolysine auf Grund der Untersuchungen von Korschun & Morgenroth und anderen Autoren einerseits nicht auf die makrophagenreichen Organe beschränken, andererseits sich von den Komplementen markant unterscheiden und als einfache lipoidartige Stoffe aufzufassen sind. Auch alle weiteren Bemühungen, aus Leukocyten hämolytische Komplemente zu gewinnen, können bisher als gescheitert gelten (vgl. hierzu Landsteiner, Lambotte & Stiennon u. a.). Eine Reihe von Befunden spricht sogar gegen die Herkunft der Komplemente aus den Leukocyten (Donath & Landsteiner, Hoke, Gruber, Hektoen u. a.). Man darf wohl annehmen, daß die Ursprungsstätte der Komplemente nicht einheitlicher Natur ist, daß vielmehr verschiedene Zellterritorien für ihre Bildung in Betracht kommen*).

Beachtenswert erscheinen die Feststellungen von Nolf, Friedberger & Seelig, L. Muller, nach denen auch der Leber (Komplementschwund bei Leberexstirpation) eine Bedeutung für den Komplementgehalt zuzukommen scheint.

Auf die mit der Theorie Metschnikoffs im engsten Zusammenhang stehende Frage, ob die Komplemente frei im Blutplasma existieren oder erst bei Schädigung der Leukocyten frei werden, soll an dieser Stelle nicht im einzelnen eingegangen werden, da dieselbe für die bakteriziden Serumwirkungen von größerer Bedeutung ist. Es sei daher auf das die bakteriziden Sera behandelnde Kapitel dieses Handbuches verwiesen.

An erster Stelle kommt zur Beurteilung natürlich eine Reihe von vergleichenden Untersuchungen über den Komplementgehalt von Plasma und Serum in Betracht. Die überwiegende Mehrheit der Autoren (Hewlett, Pfeiffer, Dömeny, Ascoli, v. Dungern, Bellei, Falloise, Sweet, Schneider, Addis und andere) finden auch im Plasma hämolytische Komplemente und keinen Unterschied gegenüber dem Blutserum (abweichende Angaben siehe bei Hermann, Mioni, Gurd, cf. hierzu auch Angaben von Bass). Auch aus dem Komplementgehalt des nach Punktion der vorderen Augenkammer erhaltenen leukocytenfreien Kammerwassers (vgl. Sweet, Römer, Wessely, Falloise, Schneider) wird von den Autoren geschlossen, daß das Komplement frei im Plasma zirkuliert und durch den infolge der Punktion geschaffenen negativen Druck durch die Gefäßwand hindurchfiltriert. Insbesondere hat sich Schneider bemüht, ein Blutplasma zu erhalten, das der intravasal zirkulierenden Blutflüssigkeit nach Möglichkeit entspricht. Trotzdem besaßen die derart gewonnenen Plasmen Komplementwirkung, obwohl das nach Gruber & Futaki beim Zerfall von Leukocyten und Blutplättchen entstehende Anthrakozidin darin fehlte**).

---

*) Ascoli & Riva, Wassermann, Donath & Landsteiner, Levaditi hatten früher versucht, durch immunisatorische Erzeugung von Antikomplementen Anhaltspunkte für die Komplementnatur einverleibten Zellmaterials zu gewinnen. Da wir aber heute wissen, daß es sich bei den derart entstehenden Antikörpern nicht um Antikomplemente, sondern um Komplementbindung vermittelnde Antikörper handelt, so können diese Versuche nur mehr ein historisches Interesse beanspruchen. Ueber Komplementwirkung durch Fibrin vgl. Ottolenghi, Bergel, Kindborg.

**) Angaben über die Abhängigkeit des Komplementgehalts von der Schnelligkeit der Serumgewinnung siehe bei Gay & Ayer, Gurd (vgl. jedoch Schneider); über den Komplementgehalt von Leichenserum vgl. Gay.

In engem Zusammenhang mit der gleichen Frage stehen ferner die Untersuchungen über intravasale Hämolyse (REHNS, SAVTSCHENKO, METSCHNIKOFF, GRUBER, GRUBER & BELLEI, WOLFF, SACHS, vgl. auch SCHÜTZE & SCHELLER, BATTELLI, LEFMANN, TROMMSDORFF). Auch hier hat sich fast übereinstimmend gezeigt, daß unter geeigneten Bedingungen in vivo Hämolyse durch Ambozeptor-Komplementwirkung statt hat, und insbesondere Versuche von GRUBER & SACHS, in denen einerseits eine intravenöse Injektion vermieden wurde und der peritoneal injizierte Ambozeptor erst durch Resorption in die Blutflüssigkeit gelangte, andererseits zwischen intravenöser Blutinjektion und Auftreten der Hämoglobinämie ein mehrtägiges Intervall verstrich*), lassen es wohl als nicht wahrscheinlich erscheinen, daß der intravasal festgestellten Komplementwirkung eine Phagolyse im Sinne METSCHNIKOFFS vorangeht (vgl. auch die neuere Arbeit von MUIR & M'NEE).

Nach alledem darf man wohl annehmen, daß die Komplemente auch frei im Plasma existieren**).

E. Vielheit der Komplemente.

Im Gegensatz zu BORDET, der im Anschluß an BUCHNER an der Vorstellung eines einheitlichen Komplements im Blutserum festhält, haben EHRLICH & MORGENROTH die Auffassung vertreten, daß den zahlreichen Komplementfunktionen, welche ein und dasselbe Serum auszuüben imstande ist, auch eine Vielheit von Komplementen entspricht.

Die insbesondere von BORDET als Gegenbeweis angeführten Argumente beziehen sich wesentlich auf Tatsachen, welche mit der Einheitlichkeit des Komplements nicht in Widerspruch stehen, ohne aber einen Gegensatz zu der pluralistischen Auffassungsweise zu bedeuten. Insbesondere gilt das von der durch BORDET erbrachten Feststellung, daß ambozeptorbeladene Zellelemente ein Serum aller Komplementfunktionen berauben können. Wie EHRLICH gezeigt hat, steht dieser Befund mit der Vielheit der Komplemente durchaus nicht im Widerspruch, und es genügt hierbei auf die Ausführungen bei der Besprechung der Ambozeptoren zu verweisen, da ja im Sinne von EHRLICH & MORGENROTH die Ambozeptorschar der Immunsera durch eine Vielheit komplementophiler Gruppen ausgezeichnet ist. Unter geeigneten Bedingungen, zumal bei Verwendung von Normalambozeptoren, gelingt es aber, wie EHRLICH & SACHS gezeigt haben, auch mittels Rezeptor-Ambozeptorkomplexen eine isolierte Bindung gewisser Partialkomplemente zu erzielen (vgl. hierzu auch CLER & DEFALLE). Sehr beweisend in dieser Hinsicht sind auch die Untersuchungen über Veränderung spezifischer Komplementfunktionen bei der intravasalen Wirkung ambozeptorbeladener Blutkörperchen (EHRLICH & SACHS, SACHS).

Für die Differenzierung verschiedener Komplemente im Blutserum spricht bereits die Unabhängigkeit individueller Schwankungen des Komplementgehalts in bezug auf einzelne Komplementfunktionen (MORGENROTH & SACHS, MARSHALL).

Durch thermische Einflüsse haben bereits EHRLICH & MORGENROTH Komplemente trennen können***) (vgl. auch WENDELSTADT, EHRLICH & SACHS, LÜDKE). Durch chemische Einflüsse ist EHRLICH & SACHS, WENDELSTADT die Differenzierung von Komplementen gelungen, durch Papainverdauung EHRLICH & SACHS, durch Kerzenfiltration EHRLICH & MORGENROTH, NEISSER & DÖRING, LÜDKE (vgl. auch Differenzierung der Komplementwirkung durch Partialantikomplemente [MARSHALL & MORGENROTH]). Auch MUIR hat aus den Befunden von MUIR & BROWNING, nach denen bei ein und demselben Serum bei Verwendung verschiedener ambozeptorbeladener Blutkörperchen zwischen Kom-

*) Verwiesen sei auch auf die von SACHS dabei beschriebenen spezifischen Schwankungen des Komplementgehalts.

**) Ueber den Zusammenhang (resp. fehlenden Parallelismus) zwischen Leukocyten und Komplementgehalt vergleiche ferner auch SIMNITZKI, LEVADITI, DÖMENY, SCHNEIDER, FALLOISE, DUBOIS, LAMBOTTE & STIENNON, FRÄNKEL, SIRENSKY & NAWROZKY u. a.

***) Vgl. auch Angaben von BAUER über verschieden rasches Verschwinden der einzelnen Komplementfunktionen beim Lagern des Serums.

plementbindung und Ambozeptordosen mehr oder weniger große Disproportionalität besteht, auf eine Vielheit von Komplementen geschlossen.

Jedenfalls existiert ein großes Tatsachenmaterial, welches mit der Annahme eines einheitlichen Komplements im Blutserum nicht im Einklang erscheint. Auf Grund der komplexen Konstitution der Komplemente ist zwar die ganze Frage einer neuartigen Analyse zugänglich, in welcher es darauf ankommen würde, zu entscheiden, ob bei der pluralistischen Betrachtung die Vielheit sich auf alle Komponenten oder nur auf gewisse erstreckt. Es lassen aber die erörterten Erscheinungen, sowie auch eine Reihe von Erfahrungen bei den Komplementbindungsprozessen die pluralistische Betrachtung durchaus notwendig und den Tatsachen entsprechend erscheinen. Auch Bordet hat die unitarische Betrachtungsweise nicht mit absoluter Strenge durchgeführt. Wenn auch von ihm ein einheitliches Komplement bei ein und derselben Tierart supponiert wird, so ist doch von seiten Bordets gerade wiederholt die Auffassung vertreten worden, daß die Komplemente spezifisch sind in bezug auf die Tierart, von welcher sie stammen.

Der von Bordet (vgl. auch Bordet & Gay) erhobene Einwand, daß nämlich die offensichtlichen Unterschiede, welche nach gewissen Einwirkungen in verschiedenen Komplementfunktionen bestehen, durch eine Abschwächung des einheitlichen Komplements und durch die differente Avidität der zum Komplementnachweis benutzten ambozeptorbeladenen Zellelemente bedingt seien, kann nur dann als berechtigt erscheinen, wenn die Prüfung auf die Komplementwirkung qualitativ vorgenommen wird. Gerade in den Arbeiten Ehrlichs und seiner Schule handelt es sich aber stets um quantitative Bestimmungen, und hierbei muß die Abnahme verschiedener Komplementfunktionen bei einem einheitlichen Komplement naturgemäß durch gleichsinnige Veränderungen zum Ausdruck kommen. Es hat sich aber in zahlreichen Fällen gezeigt, daß der Grad der Abschwächung, welche die einzelnen Komplementwirkungen nach schädigenden Einflüssen erfahren, ganz regellos variiert und sogar oftmals die Relation, in welcher die Stärke verschiedener Komplementwirkungen steht, vor und nach dem Eingriff sich umgekehrt verhält. Bei genügender Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse kann man also den Bordetschen Einwand schwerlich gelten lassen.

Eine Mittelstellung zwischen Bordet und Ehrlich nimmt Metschnikoff insofern ein, als er zwischen hämolytischen und bakteriziden Komplementen differenziert, damit allerdings bereits das Prinzip der Einheitlichkeit der Komplemente verläßt (vgl. auch Levaditi).

Tatsachen, welche direkt für die Verschiedenheit der hämolytischen und bakteriolytischen Komplemente sprechen, sind von Wassermann, Wechsberg, M. Neisser, Rémy, Neufeld & Haendel u. a. mitgeteilt worden.

V. Antihämolytische Wirkungen.

Es ist hier nicht mehr der Ort, die zahlreichen Einflüsse physikalischer und chemischer Natur zu erörtern, welche durch Einwirkung auf die Ambozeptoren und besonders auf die Komplemente resp. auf ihre Reaktionen eine Hemmung und Aufhebung der Serumhämolyse herbeiführen können. Es muß in dieser Hinsicht auf die systematische Behandlung der Ambozeptoren und Komplemente in den vorangehenden Kapiteln verwiesen werden, in denen das hierhergehörige Tatsachenmaterial bereits besprochen wurde. Auch sei an die Angaben über adsorptive Beeinflussung des Komplements durch Kolloide, wie auch an die antikomplementären Wirkungen von Zellsuspensionen und ihrer Extrakte an dieser Stelle nur erinnert. Hervorgehoben zu werden verdient, daß der Kenntnis aller dieser Faktoren nicht nur eine theoretische, sondern in Anbetracht der serodiagnostischen Nutzanwendung, welche die als Komplementbindung bekannte und noch besonders zu besprechende Form der antihämolytischen Wirkung gefunden hat, auch eine erhebliche praktische Bedeutung zukommt.

Wenn im folgenden die durch Serumwirkung ausgeübten antihämolytischen Reaktionen noch besonders zu besprechen sind, so ist zunächst hervorzuheben, daß bei antihämolytischen Beeinflussungen überhaupt prinzipiell dreierlei Angriffsstellen unterschieden werden können. Der die Hämolyse hemmende Faktor kann gegen die Blutkörperchen selbst oder gegen eine der beiden Hauptkomponenten des Hämolysins, Ambozeptor und Komplement, gerichtet sein.

Ein besonderes Eingehen auf etwaige Schädigungen, welche die Erythrocyten der Einwirkung des Hämolysins gegenüber resistent machen, erübrigt sich, da die letzteren praktisch nicht wesentlich in Betracht kommen und es sich zudem hierbei mehr um bereits erfolgte Veränderungen der Blutkörperchen handelt, als um Einflüsse, welche in den hämolytisch wirkenden Gemischen gleichzeitig interferieren. Bei weitem wichtiger sind die antikomplementären und Antiambozeptorwirkungen. Für ihre Unterscheidung ist an erster Stelle das von EHRLICH & MORGENROTH eingeführte Differenzierungsverfahren maßgebend, welches darauf basiert, daß bei antikomplementären Funktionen die von der Zwischenflüssigkeit befreiten ungelösten Blutsedimente sich auf erneuten Komplementzusatz lösen, während bei einer Antiambozeptorwirkung sich die erhaltenen Blutsedimente dem normalen Blut insofern gleich verhalten, als sie der Komplementwirkung gegenüber unempfindlich sind*).

P. TH. MÜLLER hatte auch versucht, zwischen antikomplementärer und Antiambozeptorwirkung durch die Untersuchung zu unterscheiden, ob durch Ambozeptor- oder durch Komplementzusatz die hämolytische Wirksamkeit wiederhergestellt werden kann. Allerdings können derart gewonnene Ergebnisse wegen der quantitativen Beziehungen, welche zwischen den zur Hämolyse erforderlichen Ambozeptor- und Komplementmengen bestehen, der Eindeutigkeit entbehren.

A. Antihämolytische Normalserumwirkungen.

Das Blutserum (wie auch andere Körperflüssigkeiten) kann in zahlreichen Fällen antihämolytische Wirkungen ausüben. Beobachtungen dieser Art rühren bereits von CAMUS & GLEY, P. TH. MÜLLER, EHRLICH & MORGENROTH, NEISSER & DÖRING, NEISSER & FRIEDEMANN, MARSHALL & MORGENROTH u. a. her. Die Ursache der antihämolytischen Serumwirkungen kann mannigfaltiger Natur sein (vgl. hierzu auch MORGENROTH).

Erinnert sei an die bereits besprochenen Komplementoide und Ambozeptoide, welche antihämolytisch wirken können. Durch normales Blutserum ausgeübte Antiambozeptorwirkungen sind zuerst von P. TH. MÜLLER, EHRLICH & MORGENROTH (vgl. auch LÜDKE) beschrieben worden. Verwiesen sei auf die eingehenden Untersuchungen von MARSHALL & MORGENROTH, welche auch die von BESREDKA vertretene Annahme eines einheitlichen, als Antiambozeptor wirkenden Antihämolysins im menschlichen Blutserum betreffen. Wenn auch bei Verwendung von Blutkörperchen und Blutserum gleicher Herkunft die Möglichkeit einer Interferenz von freien Rezeptoren, welche im Sinne von Antiambozeptoren wirken, zu berücksichtigen ist, so sind im Blutserum doch stets zahlreiche Stoffe, welche verschiedenartige Hemmungen verursachen können, vorhanden.

Von größter Bedeutung, zumal in Rücksicht auf die Komplementbindungserscheinungen, sind die antikomplementären Wirkungen des Blutserums. Auch hier sind natürlich verschiedene Wirkungsarten zu unterscheiden, so daß eine schematisierende Betrachtung nicht angängig erscheint.

---

*) Wenn mit der Sedimentierung der Blutkörperchen beim Zentrifugieren gleichzeitig antikomplementär wirkende unlösliche Stoffe abgeschleudert werden (Präzipitate etc.), so könnte freilich eine antikomplementäre Funktion eine Antiambozeptorwirkung vortäuschen. Jedoch dürfte bei quantitativer Versuchsanordnung diese Störung nicht wesentlich in Betracht kommen, da bei gleichzeitigem Digerieren von Präzipitaten etc. und ambozeptorbeladenen Blutkörperchen in der Regel zum mindesten eine Verteilung des Komplements nach den Gesetzen der Massenwirkung stattfindet.

Wenn auch die chemischen Komponenten der Sera, wie Eiweißstoffe und Lipoide, bzw. ihr kolloidaler Charakter eine Rolle spielen können, so kann man doch nicht, wie das Noguchi bestrebt ist, die aus den Aetherextrakten gewonnenen „Protektine“ ohne weiteres mit den antikomplementär wirkenden Stoffen des nativen Blutserums identifizieren.

Vom Standpunkt der Ambozeptortheorie aus wird man von vornherein zahlreiche antikomplementäre Wirkungen erwarten können, da ja die normalen Ambozeptoren durch ihre komplementophilen Gruppen bereits komplementablenkend wirken können.

Allerdings wird man dem heutigen Stand der Forschung gemäß zu berücksichtigen haben, daß die Entscheidung äußerst schwer ist, ob Antikomplemente sensu strictori vorliegen, oder ob es sich um die Interferenz von Komplementbindung durch das Zusammenwirken von Antigenen und Antikörpern handelt (vgl. hierzu die Deutung, welche v. Bergmann & Savini dem Neisser-Döringschen Hemmungsphänomen geben und ihre Versuche an phosphorvergifteten Kaninchen). Die Bedingungen können dabei auch derart liegen, daß ein im Normalserum vorhandener Ambozeptor im komplettierenden Serum gleichzeitig das korrespondierende Antigen vorfindet oder auch umgekehrt. Man muß bei der Analyse derartiger Antikomplementwirkungen überhaupt in Erwägung ziehen, daß es, worauf Wassermann & Citron mit Nachdruck hingewiesen haben, nicht möglich ist, die zu untersuchenden Stoffe mit dem Komplement isoliert in Aktion treten zu lassen. Es kann daher a priori die Frage gar nicht entschieden werden, ob die zur Beobachtung gelangenden antikomplementären Wirkungen direkte Funktionen des zu untersuchenden Stoffes sind, oder ob sie erst indirekt durch eine Reaktion mit Bestandteilen des komplementhaltigen Serums veranlaßt werden (vgl. hierzu auch die Untersuchungen von Wassermann & Citron, sowie Lüdke über den Nachweis von Antikörpern gegen Nährstoffe (cf. hierzu auch Noda, Moro und Kaumheimer), sowie Bemerkungen von Neufeld & Haendel, sowie Sachs & Altmann über antikomplementäre Wirkungen von Lipoiden).

Bordet & Gay wollen die antikomplementäre Wirkung normaler Sera im allgemeinen als eine „antireaktive“ aufgefaßt wissen, d. h. als die Folge einer einfachen Hemmung des zwischen ambozeptorbeladener Zelle und Komplement bestehenden Vereinigungsbestrebens.

Es ist oft schwer zwischen den beiden Möglichkeiten einer derart antagonistischen Wirkung im Sinne von Bordet & Gay und einer direkten Einwirkung auf das Komplement streng zu unterscheiden. Wenn man auch wohl die Auffassung Bordets & Gays in vielen Fällen anerkennen muß, so erscheint es bei den zahlreichen Faktoren, welche eine antikomplementäre Wirkung bedingen können, doch nicht angängig, ohne weiteres alle durch normale Sera bedingten Hemmungserscheinungen auf diese einheitliche Ursache zurückzuführen. Bordet & Gay führen zur Stütze ihrer Auffassung Befunde an, nach denen die hemmenden Wirkungen der Sera zuweilen nicht sowohl von den absoluten Serummengen als von der Serumkonzentration abhängig sind, indem es ihnen in gewissen Fällen gelungen ist, die in dem ursprünglichen Gemisch ausgebliebene Hämolyse durch einfaches Verdünnen mit physiologischer Kochsalzlösung wieder in Erscheinung treten zu lassen*). Wenn auch durchaus nicht bestritten werden soll, daß die antihämolytische Wirkung in vielen Fällen derart eine antireaktive Funktion zur Ursache hat, so wird man zwischen den bestehenden Möglichkeiten aber doch nur von Fall zu Fall entscheiden konnen.

Besonders erwähnt seien noch die von Pfeiffer & Friedberger als „antagonistisch“ bezeichneten Eigenschaften des Blutserums. Es handelt sich darum, daß normale Sera, welche bakteriolytisch wirken

*) Verwiesen sei auf die hiermit in Zusammenhang stehenden Angaben von Bordet & Streng, nach denen es in Verfolg früherer Beobachtungen von Klein gelingt, aus konzentrierten Gemischen von Blut und Pferdeserum auch bei höheren Temperaturen den Ambozeptor isoliert an die Blutkörperchen zu verankern, während bei Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung auch das Komplement gebunden wird.

und die Bakteriolyse durch die entsprechenden Immunsera nicht hemmen, nach dem Ausfällen der in ihnen enthaltenen Ambozeptoren durch Bakterien den letzteren gegenüber eine spezifische antilytische Funktion annehmen. Sachs, der die analogen Bedingungen für die hämolytischen Sera bestätigen konnte, ist zu der Auffassung gelangt, daß es sich um antikomplementäre Wirkungen handelt, welche im nativen Serum durch die Interferenz der spezifischen Normalambozeptoren verdeckt werden. Bordet & Gay haben die Versuche bestätigt und erblicken die Ursache der hemmenden Wirkung auch hier in einer Behinderung der Komplementbindung, deren Grad wesentlich von der Sensibilisierungsstärke abhängt, während Sachs die antikomplementäre Wirkung von Normalambozeptoren als Ursache supponiert hat. Jedenfalls stimmen die tatsächlichen Befunde darin überein, daß es sich um antikomplementäre Funktionen handelt, deren Interferenz im nativen Serum durch die spezifische Quote der normalen Ambozeptoren verdeckt wird.

Ueber andersartige Deutungsversuche von Gay & Bail vergleiche die Arbeiten von Sachs, sowie von Pfeiffer & Friedberger (cf. auch hierzu Crendiropoulo).

Besonderer Beachtung wert erscheinen die Untersuchungen U. Friedemanns über die antagonistischen Serumwirkungen. Dieser Autor ist nämlich bestrebt, die Wirkung der antagonistischen Substanzen auf ein von ihm für zahlreiche antikomplementäre Wirkungen verallgemeinertes Prinzip, die antikomplementäre Globulinwirkung, zurückzuführen.

Nach den Untersuchungen Friedemanns wirken nämlich die durch $^1/_3$ Sättigung mit Ammonsulfat aus dem Serum ausgesalzenen Euglobuline in der Regel antikomplementär*). Durch den Globulingehalt können daher auch antikomplementäre Wirkungen der nativen Sera veranlaßt sein. In vielen Fällen ist aber die Globulinwirkung im nativen Serum nach Friedemann durch den Antagonismus, welcher durch die Albuminwirkung bedingt wird, aufgehoben. Friedemann konnte nun auch in nichthemmenden Globulinlösungen nach Entfernen der Ambozeptoren durch Behandeln mit Blut antikomplementäre Eigenschaften nachweisen**). Eine weitere Analogie erblickt Friedemann darin, daß Sera, deren Globulinwirkung thermolabil ist (Menschen-, Meerschweinchenserum) auch keine antagonistischen Substanzen, die ja aus inaktivierten Seris gewonnen werden, enthalten, wie das bereits einer Angabe von Pfeiffer & Friedberger für das Meerschweinchenserum entsprach. Und endlich betont Friedemann, daß sowohl die antikomplementäre Globulinwirkung, als auch die antagonistischen Substanzen durch die für die Wassermannsche Reaktion üblichen Lipoidextrakte in ihren hemmenden Eigenschaften verstärkt werden können***). Im übrigen sei auf die interessanten Ausführungen Friedemanns verwiesen.

Hervorgehoben sei, daß die Globulinwirkung nach Friedemann, je nach der Herkunft des Serums, thermolabil oder thermostabil sein kann. Es erklären sich hieraus vielleicht auch insofern widersprechende Angaben der Literatur, als antikomplementäre Serumfunktionen bald als thermolabil, bald als thermostabil angegeben werden. So sei auf die von Liefmann & Stutzer hervorge-

---

*) Es sei hierbei auf die Besprechung der komplexen Konstitution der Komplemente verwiesen, für deren Analyse die antikomplementäre Globulinwirkung von Bedeutung ist.

**) Friedemann weist dabei darauf hin, daß bei der Verdeckung antagonistischer Substanzen im normalen Serum auch das Mittelstück eine Rolle spielen könnte.

***) Auf die Verhältnisse bei der Wassermannschen Reaktion, deren Aufklärung die Untersuchungen Friedemanns wesentlich galten, kann an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden, da die wichtigen hierher gehörigen Fragen in einem besonderen Kapitel dieses Handbuchs behandelt werden.

hobene Analyse der thermolabilen antihämolytischen Eigenschaften des normalen Hammelserums verwiesen (vgl. auch die Feststellung von Meltzer & Salant über thermolabile antihämolytische Stoffe im Serum nephrektomierter Kaninchen). Von praktischer Bedeutung ist die Tatsache, daß man antikomplementär wirkende oder durch Lagern antikomplementär gewordene Sera derart gelegentlich durch Erhitzen der eigenhemmenden Wirkung berauben kann, wie insbesondere Browning & Mc Kenzie, Zinsser & Johanssen u. a. für menschliche Sera beschrieben haben*).

Die antikomplementäre Wirkung der Globulinfraktion kommt nach Friedemann durch die in ihnen enthaltenen Globulinseifenverbindungen zustande (vgl. auch Friedemann & Rozenblat, sowie Rozenblat).

Seligmann hat antihämolytische Serumwirkungen beschrieben, die er unter physikalischen Gesichtspunkten zu betrachten und zu den Adsorptions- resp. Umhüllungserscheinungen zu rechnen geneigt ist.

B. Antihämolytische Immunserumwirkungen.

Daß man durch Immunisieren mit hämolytischem Serum antihämolytische Antisera erhalten hat, war bereits durch die Untersuchungen von Camus & Gley, sowie Kossel, welche das Hämolysin des Aalserums betrafen, bekannt. Auf Grund der komplexen Konstitution der Hämolysine ergeben sich vom theoretischen Standpunkt aus zunächst zwei Typen hämolytischer Antiserumwirkungen, einerseits eine Beeinflussung des Komplements, andererseits eine Hemmung der Ambozeptorwirkung. Das hatte Ehrlich bereits frühzeitig formuliert und hinzugefügt, daß vom Standpunkt der Ambozeptortheorie aus, die ja dem Ambozeptor zwei haptophore Gruppen vindiziert, zweierlei Antiambozeptorwirkungen denkbar sind, eine gegen die cytophile und eine gegen die komplementophile Gruppe gerichtete.

Was zunächst die im Sinne von Antikomplementen wirkenden Antisera anlangt, so hatten Ehrlich & Morgenroth, wie auch Bordet die der Antiserumwirkung zugrunde liegenden Antikörper als eigentliche Antikomplemente aufgefaßt, d. h. als Immunstoffe, welche ebenso wie die Antitoxine durch die Komplemente erzeugt sind und die Neutralisation der letzteren herbeiführen. Die Entdeckung Ehrlichs & Morgenroths, daß die Erzeugung von Antikomplementen auch mit inaktivierten Seris gelingt, konnte damit in Einklang gebracht werden, da man als Antigene den Komplementoidvorrat des inaktivierten Serums vermuten durfte. Dagegen mußten bereits einige Widersprüche befremden, indem Bordet auf Grund seiner Untersuchungen die Anschauung von der Spezifität der Antikomplemente im zoologischen Sinne vertrat, was mit den Erfahrungen Ehrlichs & Morgenroths nicht im Einklang stand. Die Aufklärung brachten die aus dem Pfeifferschen Institut hervorgegangenen Arbeiten Moreschis, in denen der exakte Nachweis geführt wurde, daß „die antikomplementäre Serumwirkung auf dem Zusammenwirken von zwei Substanzen beruhen kann, einer im Serum der vorbehandelten Tiere vorhandenen und einer zweiten, die sich im Serum derjenigen Tierspecies (oder einer nahen verwandten) findet, deren Serum zur Vorbehandlung gedient hat".

Wenn auch bereits Gengou die interessante Tatsache festgestellt hatte, daß bei der Immunisierung mit fremdartigen gelösten Eiweiß-

*) Vgl. hierzu auch die Erörterungen Friedemanns über die Beziehungen von antikomplementären Globulinwirkungen und spontanem Komplementtod.

stoffen nicht nur die bereits früher bekannten Präzipitine, sondern auch Ambozeptoren entstehen, welche im Verein mit den korrespondierenden Antigenen zu einem Komplementverbrauch führen, so waren doch weder von GENGOU noch von anderen Autoren bis zum Erscheinen der Arbeit von MORESCHI die für die Antikomplementfrage sich ergebenden Konsequenzen gezogen worden. Auf Grund der Untersuchungen MORESCHIS wurde es nun klar, daß in einem durch Immunisieren mit komplementhaltigem Serum gewonnenen Antiserum zunächst zweierlei Antikörpertypen denkbar sind, Antikörper haptophorer Komplementgruppen und Antikörper der im komplettierenden Serum enthaltenen gelösten Eiweißantigene. Man muß MORESCHI durchaus darin zustimmen, daß das vorgelegene Beweismaterial nicht für die Existenz der ersteren zu sprechen geeignet war.

Wenn man nämlich Immunserum auf diejenigen komplettierenden Sera, welche zur Erzeugung gedient haben, einwirken läßt, so sind eben die Bedingungen für die, im nächsten Abschnitt noch gesondert zu besprechende, Komplementbindung ohne weiteres gegeben, indem das Antiserum in dem komplettierenden Serum gleichzeitig das korrespondierende Eiweißantigen vorfindet. Die von BORDET auch im Hinblick auf die Befunde MORESCHIS angenommene Spezifität der Komplemente einer Tierspecies und des Antikomplements ist also nur eine scheinbare. In Wirklichkeit ist der antikomplementär wirkende Antikörper spezifisch in bezug auf seine haptophore Gruppe, welche mit dem Antigen reagiert, aber nicht in bezug auf die komplementophile Gruppe, welche erst nach der Verbindung mit dem Antigen zur Wirkung gelangt. Zum Zustandekommen der antikomplementären Wirkung im Sinne MORESCHIS muß es aber auch genügen, wenn nicht das komplettierende Serum, sondern irgendein in dem betreffenden Versuch zur Verwendung gelangender Bestandteil das korrespondierende Antigen enthält. So kann die Tatsache, daß Antisera auch gegenüber komplettierenden Seris, welche nicht mit dem zu ihrer Gewinnung benutzten identisch sind, antikomplementär wirken, nicht überraschen. Aber auch dann, wenn zur Zeit der Gewinnung des Antiserums noch Eiweißantigene in demselben enthalten sind, wird das Serum antikomplementär durch die Kombination beider Komponenten wirken können, und in diesem Sinne dürften frühere Beobachtungen von EHRLICH & MORGENROTH über Autoantikomplemente eine Erklärung finden. Die Interferenz der korrespondierenden Eiweißantigene kommt um so mehr in Betracht, als man seit MORESCHI weiß, daß minimale Antigenmengen noch zum Hervorrufen der Erscheinung genügen. Es ergibt sich weiterhin aus diesem Umstand, daß Antisera auch an und für sich antikomplementär wirken können, wenn sich eben noch Reste der einverleibten Antigene im Serum befinden. In dieser Hinsicht muß auch bei der Gewinnung der Antisera dem Zeitpunkt der Blutentnahme Beachtung geschenkt werden*).

Man kann natürlich die Möglichkeit, immunisatorisch echte Antikomplemente herzustellen, trotzdem nicht ausschließen, zumal die Analogien, welche die Komplemente mit den Toxinen aufweisen, zu der Annahme ihrer Antigennatur berechtigen. STRENG glaubt sich auf Grund experimenteller Studien immerhin zu dem Schlusse berechtigt, daß wenigstens gegen die Komplemente des Pferdeserums echte Antikörper erzeugt werden können.

Es handelt sich jedoch in den Versuchen STRENGS nicht um den Komplementnachweis mittels lytischer Wirkung, sondern um die Konglutinationsreaktion, welche auf Zusatz von inaktiviertem Ochsenserum zu den mit aktivem Pferdeserum behandelten ambozeptorbeladenen Blutkörperchen eintritt. Wie be-

*) Tatsächlich ist hierauf bereits von ROSE verwiesen worden, und auch von ALTMANN (cf. auch SACHS & ALTMANN) ist bei der Immunisierung mit Streptokokken beobachtet worden, daß bei frühzeitiger Blutentnahme das Serum starke antikomplementäre Wirkungen besitzt. In die gleiche Reihe von Erscheinungen dürften wohl auch die Mitteilungen AOKIS (vgl. auch MÜLLER, GAETHGENS & AOKI) gehören.

reits erwähnt, genügt nach GENGOU für diese Erscheinung das Mittelstück, resp. die Globulinfraktion anstatt des Gesamtkomplements. Die zum Nachweis herangezogene Konglutination ist also jedenfalls ein so außergewöhnlicher und kompliziert erscheinender Prozeß, daß zum mindesten eine Bestätigung unter Verwendung lytischer Komplementfunktionen erstrebenswert erscheinen muß.

Die von STRENG mitgeteilte Tatsache, daß im Kaninchen-Pferde-Immunserum Substanzen enthalten sind, die eine spezifische Affinität zum Pferdekomplement besitzen, konnte auch MORESCHI bestätigen. Jedoch dokumentierte sich die Reaktion in den Versuchen MORESCHIS in anderer Art. Während nämlich nach STRENG durch die Interferenz des genannten Antiserums die Wirkung des Rinderkonglutinins verhindert wird, bewirkt nach MORESCHI das Antiserum an und für sich bereits eine für Pferdeserum spezifische Agglutination*). Die Versuchsergebnisse MORESCHIS erklären sich aber in eiwandfreier Weise, wenn man dem Pferdeserum Antigennatur im Sinne der allgemeinen Artspezifität zuspricht (vgl. auch PERUSSIA, MORESCHI & PERUSSIA). Es entbehrt daher auch die Voraussetzung STRENGS, daß durch die Bindung des Komplements an ambozeptorbeladene Blutkörperchen das Komplement von der präzipitablen Serumsubstanz getrennt wird, streng genommen, der Begründung, und es erscheint auch von diesen Gesichtspunkten aus die Frage nach der Existenz echter Immunantikomplemente noch ungeklärt**).

Im Gegensatz zu den Antikomplementen hat sich die Existenz von Antiambozeptoren in Antiseris trotz der durch die Komplementbindungserscheinungen bedingten Komplikationen als sicher erweisen lassen. Es ist schon bei der Besprechung der Ambozeptoren erörtert worden, daß die immunisatorisch erzeugten Antiambozeptoren nicht mehr, wie ursprünglich von EHRLICH & MORGENROTH angenommen wurde, als Antikörper der cytophilen Ambozeptorgruppe aufgefaßt werden können. Frühere Arbeiten über Immunambozeptoren (BORDET, P. MÜLLER, EHRLICH & MORGENROTH, SCHÜTZE) tragen der zuerst von PFEIFFER & FRIEDBERGER und BORDET festgestellten Tatsache noch nicht Rechnung, daß nämlich der Antiambozeptor in bezug auf die Tierart, von welcher der Ambozeptor stammt, spezifisch wirkt. Nach diesen und den von EHRLICH & SACHS, MUIR & BROWNING, SHIBAYAMA & TOYODA, BROWNING & SACHS, FRIEDBERGER & MORESCHI vorgenommenen Untersuchungen kann man als gesicherte Tatsache annehmen, daß die immunisatorisch erzeugten Antiambozeptoren nicht auf die cytophile Ambozeptorgruppe einwirken, sondern auf eine andere Ambozeptorkomponente, welche für die Tierart, von welcher der Ambozeptor stammt, spezifisch ist. Nach EHRLICH & SACHS handelt es sich dabei um den komplementophilen Apparat.

Nun wissen wir freilich durch die Untersuchungen von FRIEDBERGER & MORESCHI, daß man bei der Immunisierung mit artfremdem Serum nicht immer Antisera erhält, welche auf die ambozeptorbeladenen Zellelemente wie Antiambozeptoren wirken, sondern in manchen Fällen Immunkörper, welche gleichfalls von den ambozeptorbeladenen Blutzellen gebunden werden, die lytische Wirkung aber geradezu beschleunigen.

Wenn wir die von FRIEDBERGER & BEZZOLA vertretene sehr plausible Auffassung akzeptieren, so handelt es sich auch hierbei um eine Komplementbindung durch das Zusammenwirken von Eiweißantigen und Antikörper. Das Antigen wird hier aber durch den Ambozeptor selbst dargestellt und es erscheint daher,

*) Ueber das Fehlen einer „Reversibilität der Hämolyse“ bei nachträglichem Zusatz von Antikomplement vgl. MENTZ VON KROGH.

**) Erwähnt seien noch Versuche von NEDRIGAILOW und von BUDKEWICZ über Antiend- und Antimittelstück. Die Angaben der Autoren erscheinen aber, da die Komplementbindung unberücksichtigt geblieben ist, bei kritischer Betrachtung zu irgendwelchen Schlußfolgerungen nicht geeignet.

wie das bereits erörtert wurde, am einfachsten anzunehmen, daß der Ambozeptor eine Gruppe besitzt, durch die er als Eiweißantigen charakterisiert ist. Man kann den derart bedingten Vorgang der Komplementbindung nach MORESCHI treffend als „Kettenbindung" bezeichnen.

Es ergibt sich daraus, daß dasselbe Antiserum die Hämolyse durch Antiambozeptorwirkung hemmen, gleichzeitig durch die beschleunigenden Immunstoffe eine Verstärkung der Hämolyse bedingen und endlich, wenn das korrespondierende Antigen in Lösung vorhanden ist, durch eigentliche Komplementbindung antikomplementäre Wirkungen ausüben kann. Es sei ausdrücklich auf die skizzierten Komplikationen hingewiesen, wenn auch in den meisten Fällen der Praxis zur Gewinnung des Antiserums nicht gerade das gleiche Serum in Betracht kommen wird, welches als Ambozeptorträger fungiert.

Was nun den Zusammenhang der genannten Antikörpertypen anlangt, so darf man es wohl als wahrscheinlich erachten, daß die beschleunigenden Immunstoffe mit den komplementbindenden Antikörpern identisch sind. Dagegen muß man auf Grund einer Reihe von Tatsachen die Antiambozeptoren als Antikörper sui generis auffassen.

Wenn auch PFEIFFER & MORESCHI mit Recht hervorgehoben haben, daß unter Umständen Antiambozeptorwirkungen durch die antikomplementären Kräfte von Präzipitaten vorgetäuscht werden können, so hat die eingehende Analyse von BROWNING & SACHS ergeben, daß es gelingt, in den Antiseris Antiambozeptoren zu differenzieren. ROSE ist zu einem entsprechenden Ergebnis gelangt, und auch FRIEDBERGER & MORESCHI konnten „das Vorhandensein einer nicht auf Präzipitation beruhenden Antiserumwirkung bestätigen". Ebenso spricht vieles dafür, daß die Antiambozeptoren und die beschleunigenden Immunstoffe different sind, obwohl beide Antikörpertypen den an die Zelle verankerten Ambozeptor angreifen.

Man könnte sich vorstellen, daß es von der Tierart, von welcher die Antisera gewonnen sind, abhängt, ob Antiambozeptoren oder beschleunigende Immunstoffe entstehen. Die beiden Antikörperfunktionen unterscheiden sich darin, daß der Antiambozeptor dem Komplement den Zugang sperrt (BORDET, BROWNING & SACHS), während die hämolysebeschleunigenden Stoffe gerade das Komplement zulenken, und man könnte daher annehmen, daß es sich im Falle der Antiambozeptorsera um Antikörper handelt, welchen nur der Ambozeptorcharakter fehlt. Beobachtungen von EHRLICH & SACHS deuten allerdings darauf hin, daß in demselben Antiserum Antiambozeptoren und beschleunigende Immunstoffe gleichzeitig vorhanden sein können, indem unter gewissen Bedingungen die Antiambozeptorwirkung an ein Optimum mittlerer Antiserummengen gebunden ist.

Nimmt man aber, wie das auf Grund der Befunde von EHRLICH & SACHS nahe liegt, an, daß in einem und demselben Antiserum Antiambozeptoren und hämolysebeschleunigende Immunstoffe nebeneinander vorhanden sind, so wird es auch verständlich, daß der Antiambozeptor in manchen Fällen nicht wirkt, wenn die Blutkörperchen zuvor mit Ambozeptor beladen sind. Bei vorherigem Mischen von Antiserum und Ambozeptorserum sind ja Bedingungen gegeben für die Ablenkung der hämolysebeschleunigenden Stoffe durch die gelösten Serumantigene. Bei ambozeptorbeladenen Blutzellen aber können die hämolysebeschleunigenden Stoffe in ausgiebiger Weise zur Wirkung gelangen, und wenn sie in hinreichender Menge vorhanden sind, eine Antiambozeptorwirkung larvieren. Denn der Antiambozeptor richtet ja seine Wirkung nur gegen die komplementophile Gruppe des Ambozeptorserums, aber nicht gegen diejenige des Antiserums, das ihn trägt. Einwände, welche in dieser Richtung von FRIEDBERGER & MORESCHI gegenüber der Auffassung der Antiambozeptoren als Antikörper der komplementophilen Gruppe geäußert worden sind, können daher nicht als stichhaltig erscheinen. FRIEDBERGER & MORESCHI neigen mehr dazu, Antiambozeptoren der cytophilen Gruppe zu vermuten und glauben die mit dieser Annahme in Widerspruch stehende Artspezifität der Antiambozeptorsera auf das Konto gleichzeitig vorhandener komplementbindender Antikörper setzen zu können. Jedoch liegt auf Grund des bisher vorliegenden Materials kein Anlaß zu der Annahme von Antiambozeptoren der cytophilen Gruppen vor.

wenn auch zugegeben werden muß, daß derartige Antiambozeptoren durchaus denkbar sind *).

Verwiesen sei noch auf die Tatsache, daß bei passiver Einverleibung artfremde heterologe Ambozeptoren rascher aus dem Organismus verschwinden, als homologe, sowie auf die Untersuchungen, welche diese Frage behandeln (Pfeiffer & Friedberger, Schütze, Shibayama, Wassermann & Bruck, Zebrowski, cf. auch Dehne & Hamburger, Kraus & Pribram, v. Eisler & Tsuru, Landsteiner & Prasek, Dörr & Pick u. a.) **).

C. Komplementbindung.

Die durch das Zusammenwirken von spezifischen Antigenen und Antikörpern verursachte Komplementbindung stellt sowohl in theoretischer, als auch in methodologischer Hinsicht die wichtigste Form der antihämolytischen Wirkungen dar. Die Erkenntnis der den Komplementbindungserscheinungen zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeit, daß nämlich antikörperbeladene Antigene im Gegensatz zu dem Verhalten der beiden einzelnen Komponenten Komplemente mit großer Energie absorbieren, ist die Frucht der analytischen Studien Ehrlichs & Morgenroths über die hämolytischen Sera. Es genügt hier, nochmals daran zu erinnern, daß die genannten Autoren auf Grund ihrer Untersuchungen über den Mechanismus der Ambozeptor-Komplementwirkung zu dem Schluß gelangten, daß mit der Bindung des Ambozeptors an die Zelle die Avidität zum Komplement derart gesteigert wird, daß nunmehr das Komplement zu den ambozeptorbeladenen Zellen in innige Beziehungen tritt und auf diese Weise zur lytischen Wirkung gelangt. Hierbei ist es von untergeordneter Bedeutung, wie man sich das Wesen dieser Erscheinung vorstellt.

Für die Anwendung des Prinzips zum indirekten Nachweis von Ambozeptoren war fernerhin die Feststellung Bordets von größter Wichtigkeit, daß die ambozeptorbeladenen Zellelemente dem komplettierenden Serum nicht nur die zur Lösung im besonderen Falle erforderliche Komplementfunktion entziehen, sondern das komplettierende Serum seiner sämtlichen Komplementfunktionen berauben, eine Tatsache, die übrigens mit der Pluralität der Komplemente, wie insbesondere Ehrlich & Morgenroth, Ehrlich & Sachs, Ehrlich & Marshall gezeigt haben, durchaus nicht im Widerspruch steht (vgl. hierzu die früheren Ausführungen). Wenn auch der von Bordet erhobene Befund, demzufolge durch ambozeptorbeladene Antigene komplettierende Sera aller Komplementfunktionen beraubt werden, nicht in allen Fällen zuzutreffen braucht, so stellt er doch, wenigstens bei Verwendung von Immun-Ambozeptoren, die Regel dar. Bordet & Gengou haben die sich hieraus ergebenden Konsequenzen sehr bald gezogen und in der komplementbindenden Funktion der ambozeptorbeladenen Zellantigene ein Mittel erkannt, um den Nachweis von Ambozeptoren auf indirekte Weise zu führen. Bei diesem indirekten Ambozeptornachweis bildet also nicht die lytische Komplementfunktion den Indikator, sondern der Komplementverbrauch, und die Anwendung

---

*) Fonteyne gibt an, durch Vorbehandeln von Kaninchen mit einem von Kaninchen durch Immunsieren mit Meerschweinchenblut erhaltenen Immunserum Antiambozeptoren gewonnen zu haben. Die experimentellen Angaben erlauben jedoch nicht eine kritische Beurteilung der dem Verständnis nicht ohne weiteres zugänglichen Tatsache.

**) Ueber Antiagglutinine vergleiche Angaben an früherer Stelle, sowie die zusammenfassenden Uebersichten von Landsteiner & Raubitschek.

dieses Verfahrens ist daher insofern auf eine breitere Basis gestellt, als sie sich auch auf solche Zellarten erstrecken kann, welche der lytischen Komplementwirkung gegenüber resistent sind. Werden durch die Antigen-Antikörperreaktion alle Komplementfunktionen aufgehoben, wie es die Regel ist, so kann natürlich jedes beliebige System von Zellen und dazugehörigem Ambozeptor zum Nachweis des Fehlens oder Vorhandenseins von Komplement im Reaktionsgemisch dienen. Da der Komplementverbrauch nur an dem Sistieren der lytischen Komplementfunktion meßbar ist, so ist dabei nur Voraussetzung, daß es sich um Zelltypen handelt, welche der Einwirkung des Komplements mit sinnfälliger Alteration unterliegen, und dem wird in einfachster und bester Weise entsprochen, indem man fast ausschließlich, zumal in Rücksicht auf die praktische Verwendung der Komplementbindungsreaktionen, rote Blutkörperchen mit den dazugehörigen hämolytischen Ambozeptoren (hämolytische Systeme) zum Komplementnachweis wählt.

Prinzipiell ist aber jedes beliebige System von Zellen und Ambozeptoren anwendbar. So haben bereits BORDET & GENGOU als Reagens auf die stattgehabte Komplementbindung ambozeptorbeladene Bakterien, welche der bakteriolytischen Wirkung zugängig sind, benutzt. (Vgl. auch PFEIFFER & MORESCHI, LODE & BALLNER). Von MUIR & MARTIN ist auch die opsonische Wirkung der normalen Sera als Indikator für die stattgehabte Komplementbindung benutzt worden. [Vgl. hierzu auch HAENTHJENS]*).

Nachdem BORDET & GENGOU die indirekte Methode der Komplementbindung zum Nachweis von Antikörpern gegen zellige Elemente benutzt hatten**), konnte kurz darauf GENGOU über die Entdeckung der wichtigen Tatsache berichten, daß auch bei der Immunisierung mit fremdartigen gelösten Eiweißstoffen (Blutserum, Fibrinogen, Eiereiweiß, Milch usw.) außer den schon bekannten Präzipitinen Ambozeptoren entstehen, d. h. Antikörper, welche die Bindung von Komplementen auf die entsprechenden gelösten Eiweißantigene vermitteln. Der Vorgang der Komplementbindung spielt sich also hierbei in Lösung ab.

Man benutzt als Antigen ein Serum A, fügt dazu ein von einer anderen Tierspecies B durch Vorbehandeln mit A gewonnenes Antiserum und ein komplettierendes Normalserum und stellt ebenso wie bei der Verwendung von Bakterienzellen fest, daß bei Zusatz eines hämolytischen Systems die Hämolyse ausbleibt, das Komplement also durch das Zusammenwirken des Serums A mit dem korrespondierenden Antiserum gebunden worden ist.

Diese wichtigen Feststellungen GENGOUS waren vielfach in Vergessenheit geraten, als mehrere Jahre später MORESCHI in seinen schon erwähnten Studien über Antikomplemente ganz analogen Erscheinungen begegnete. Die in den Versuchen MORESCHIS hervorstechende Spezifität des Vorgangs und die Tatsache, daß äußerst geringe Mengen der als Antigen fungierenden Blutsera zum Hervorrufen der durch das Zusammenwirken von Antigen und Antikörper resultierenden Komplementbindung genügen, mußten eine praktische Verwendbarkeit dieser Reaktionen zum Nachweis von Antigenen an-

*) LANDSTEINER & ROCK beschreiben auch den Nachweis von Komplementbindung mittels des Systems „Kieselsäure—Normalserum“ als Indikator. Ueber Anwendung des Konglutinationsphänomens zum Nachweis vgl. STRENG, JACORÄUS, KARVONEN, SIEBERT und MIRONESCU, HECHT, LUGER u. a.

**) Ueber derart geführten Nachweis von Antikörpern im Normalserum hat zuerst MALVOZ berichtet.

regen. Diese Konsequenz haben bald darauf M. Neisser & Sachs gezogen. Ihre Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß man mittels der Komplementbindung die Differenzierung von gelösten Eiweißantigenen nicht nur in gleicher Weise, sondern noch empfindlicher durchführen kann, als es mit dem bewährten Präzipitationsverfahren schon seit einer Reihe von Jahren möglich war.

Nachdem derart die Anwendbarkeit der Komplementbindung einerseits zum Antikörpernachweis von Bordet & Gengou, andererseits zum Antigennachweis von Neisser & Sachs demonstriert war, entstanden auf Grund der hiermit geschaffenen experimentellen Basis die große Fülle von Experimentaluntersuchungen, welche die Gesetzmäßigkeit, daß Antisera im Verein mit den homologen Antigenen komplementbindende Wirkung besitzen, sehr bald in ihrer Allgemeinheit erkennen ließen. Wassermann ging einen bedeutsamen Schritt weiter, als er in Gemeinschaft mit Bruck den Nachweis führte, daß ebenso wie tierische Antigene auch gelöste Bakterienextrakte bei dem Zusammentreffen mit korrespondierendem Antiserum zur Komplementbindung führen*). Diese Feststellungen bildeten die experimentelle Grundlage für die Wege, welche Wassermann schließlich zu der großen Entdeckung der Serodiagnostik der Syphilis führten.

Auf Grund der zahlreichen Erfahrungen kann man als allgemeine Gesetzmäßigkeit formulieren, daß bei der Immunisierung mit Antigenen tierischen oder bakteriellen Ursprungs Antikörper entstehen, welche im Verein mit den homologen Antigenen zur Komplementbindung führen**). Durch die Spezifität der Erscheinungen erscheint die Komplementbindung von vornherein als serodiagnostisches Verfahren, ebenso wie die anderen Antikörperreaktionen qualifiziert. Die zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten können jedoch in den folgenden Ausführungen nicht im einzelnen berücksichtigt werden, da die experimentelle Diagnostik mittels Komplementbindung Gegenstand besonderer Darstellung im 3. Band dieses Handbuchs ist und der Serodiagnostik der Syphilis ein besonderes Kapitel dieses Handbuchs gewidmet wird***). Die folgenden Ausführungen gelten daher wesentlich der theoretischen Erörterung der Komplementbindungsreaktion.

Der Umstand, daß bei dem Zusammenbringen von gelösten Eiweißantigenen und Antiseris Gelegenheit zu Präzipitationsvorgängen gegeben ist, hat es veranlaßt, daß man auf Grund der Arbeiten Moreschis und der davon unabhängigen Mitteilungen von Gay & Klein in der präzipitierenden Wirkung der Antisera gleichzeitig die Ursache für die komplementbindende Funktion erblickt. Demgegenüber brachten Neisser & Sachs die bereits von Gengou vertretene und dem letztgenannten Autor direkt für die Fragestellung maßgebend gewesene Auffassung in Erinnerung, daß *es sich bei der komplementbindenden Funktion der mit Antiserum digerierten Eiweißlösungen um Ambozeptorwirkung handelte.* Tatsäch-

*) Ebenso zeigte Citron in Wassermanns Laboratorium, daß man auch bei der Immunisierung mit Bakterienextrakten die gleichen Komplementbindung vermittelnden Antikörper erhält, wie bei der Immunisierung mit Vollbakterien.

**) Komplementbindende Antikörper gegenüber Harnsäure bei Gicht konnten von Ströbel im Gegensatz zu Falkenstein nicht nachgewiesen werden.

***) Es sei darauf hingewiesen, daß aus diesem Grunde die gewaltige Literatur, welche über die Serodiagnostik der Syphilis vorliegt, in dem vorliegenden Kapitel nicht berücksichtigt wurde. So sind auch eine große Reihe von Angaben über hämolytische und antihämolytische Wirkungen, welche wesentlich im Zusammenhang mit der Wassermannschen Syphilisreaktion stehen, an dieser Stelle unerwähnt geblieben.

lich ist an ein einfaches mechanisches Niederreißen des Komplements durch sich bildende Präzipitate, wie man das wohl zuerst annahm, nicht zu denken.

Bereits NEISSER & SACHS konnten auch dann noch ein deutlich positives Ergebnis der Komplementbindungsreaktion verzeichnen, wenn eine Präzipitationsbildung überhaupt nicht mehr wahrzunehmen war, und sie wiesen darauf hin, daß Stärke des Niederschlags und Komplementbindungsvermögen durchaus nicht immer in direkter Proportion stehen, wie das auch von KLEIN berichtet wurde. Derartige quantitative Unterschiede zwischen Komplementbindung und Präzipitation sind seither von zahlreichen Autoren beschrieben worden (vgl. hierzu LIEFMANN, MUIR & MARTIN, ROSE und viele andere). Als extremstes Beispiel in dieser Richtung sei nur die von FRIEDBERGER mitgeteilte Beobachtung erwähnt, nach welcher eine Komplementbindung bei geeignetem Antiserum noch durch die Interferenz so äußerst minimaler Antigenmengen ausgelöst werden kann, daß an eine Präzipitationsbildung nach allgemeiner Erfahrung nicht im entferntesten mehr gedacht werden kann. UHLENHUTH hat allerdings früher angegeben, niemals beobachtet zu haben, daß die Komplementbindung viel weiter geht, als die makroskopisch sichtbare Trübung. Die Unabhängigkeit zwischen Komplementbindung und Präzipitation hat sich jedoch auch aus den Untersuchungen von HAENDEL & STEFFENHAGEN ergeben, indem sich hierbei zeigte, daß eine Reihe von Antisera bei starkem Präzipitationsvermögen Komplementbindung nur in geringem Grade vermitteln (vgl. hierzu auch die Arbeiten von HINTZE, SEIFFERT, GRAETZ, HAENDEL)*).

Die Unabhängigkeit der Komplementbindungsvorgänge von der Präzipitation ergab sich dann besonders eklatant aus den Versuchen von WASSERMANN & BRUCK, indem die genannten Autoren feststellen konnten, daß Bakterienextrakte beim Lagern die Fähigkeit der Präzipitabilität einbüßen, während die aus dem Zusammenwirken mit dem Antiserum resultierenden komplementbindenden Funktionen quantitativ erhalten bleiben. In analoger Weise konnte LIEFMANN bei Verwendung von Eiereiweiß als Antigen durch thermische Eingriffe die Eiweißlösung so verändern, daß sie nicht mehr präzipitabel war, sich aber zur Komplementbindungsreaktion noch eignete. FRIEDBERGER, sowie LIEFMANN zeigten, daß Antisera durch Erhitzen auf 67° die präzipitierende Wirkung, nicht aber die komplementbindende Funktion einbüßen. Allerdings kann man aus diesen Befunden nur den Schluß ziehen, daß die Vorgänge der Präzipitation und der Komplementbindung unabhängig voneinander verlaufen. Für die Frage, ob es sich um zwei verschiedene Antikörper handelt, sind sie dagegen nicht ohne weiteres verwertbar, dann man kann sich vorstellen, daß es sich, ähnlich wie es WASSERMANN für die Beziehungen zwischen cytotoxischen Ambozeptoren und Agglutininen diskutiert hat, um ein einheitliches Antikörpermolekül handelt, dessen komplementbindende Funktion stabiler ist, als eine gleichzeitig vorhandene präzipitierende Gruppe, und daß ebenso die die Komplementbindung vermittelnden Antigene eine die Fällbarkeit bedingende labile Komponente besitzen. Man muß ja im allgemeinen bei den Agglutinations- und Präzipitationsvorgängen zwischen zwei Phasen, der spezifischen Bindung und der Ausflockung, unterscheiden.

In bezug auf eine Differenz der die beiden Phänomene veranlassenden Antikörper dürften daher die Erfahrungen über die Unabhängigkeit beider Funktionen in nativen Antiseris wertvoller erscheinen. Für eine Differenz der präzipitierenden und der die Komplementbindung vermittelnden Antikörper sprechen aber auch die Befunde über das unabhängige Auftreten beider Antikörper im Verlaufe der Immunisierung. So haben bereits MUIR & MARTIN mitgeteilt, daß bei der Immunisierung mit fremdartigem Eiweiß komplementbindende Antikörper früher nachweisbar sind als Präzipitine. Ueber ganz analoge Befunde hat ALTMANN bei der Immunisierung mit Bakterien, bezüglich des Auftretens von agglutinierenden und komplementbindenden Stoffen berichtet**). ALTMANN verweist

*) In ganz entsprechender Weise berichtet ALTMANN für gegen Bakterien gerichtete Antisera, daß gerade stark agglutinierende Sera oft geringe resp. keine Komplementbindung ergaben, während stark komplementbindende Sera nur schwach agglutinierten. ALTMANN glaubt, daß es in der Eigentümlichkeit des Stammes gelegen ist, ob vorzugsweise oder ausschließlich der eine oder andere Antikörper gebildet wird (cf. auch AMIRADZIBI).

**) Vgl. hierzu auch HIRSCHFELD, POSNER, ZUPNIK & SPÄT, RASKIN (siehe jedoch BALLNER & REIBMAYR).

auch auf das gelegentlich verschiedene Verschwinden beider Antikörperwirkungen und das differente Verhältnis, in dem die beiden Antikörperfunktionen in verschiedenen Antiseris stehen.

Bemerkenswert sind frühere Angaben von Muir & Martin, nach denen durch Immunisierung von Kaninchen mit Meerschweinchenserum Antisera erhalten wurden, welche Komplementbindung ergaben, aber nicht präzipitierten, und die interessanten Versuche Moreschis, welche diesen Autor im Gegensatz zu seiner ursprünglichen Auffassung veranlaßten, der Komplementbindung jeden Zusammenhang mit der Präzipitation abzusprechen. Moreschi konnte nämlich zeigen, daß Antisera, welche von Vögeln gewonnen werden, trotz starken Präzipitationsvermögens sich zur Komplementbindung nicht eignen. Ebenso beschreibt Sobernheim ein Tuberkuloseserum, das mit Tuberkulin starke Präzipitation ergab, ohne Komplementbindung zu bewirken (cf. auch Calmette & Massol).

Nach diesen Ausführungen dürften diejenigen Feststellungen, welche die komplementbindende Wirkung von Präzipitaten betreffen (Gay, Moreschi, Pfeiffer & Moreschi, Liefmann, Muir & Martin, Zebrowsky u. a.), für die Frage nach der Natur der komplementbindenden Antikörper ohne wesentliche Bedeutung sein. Es kann zwar unter Umständen ein gewisser Parallelismus zwischen Präzipitatmenge und Komplementbindungsvermögen zuweilen bestehen (Pfeiffer & Moreschi, Muir & Martin), von größerer Bedeutung aber ist die bereits seit den Untersuchungen von Moreschi, Neisser & Sachs, Klein, Muir & Martin, Bauer bekannte Tatsache, daß hierin durchaus nicht etwa eine Gesetzmäßigkeit zu erblicken ist. Auch Gay ist auf Grund neuerer vergleichender Untersuchungen zu der Auffassung gelangt, daß die Komplementbindung von der Präzipitatbildung zu differenzieren ist. Andererseits bestehen zwar formale Analogien zwischen Komplementbindung und Präzipitation, indem, wie zuerst Fleischmann & Michaelis gezeigt haben, die Komplementbindung ebenso wie die Präzipitation durch einen Antigenüberschuß aufgehoben wird und auch ein Ueberschuß von Antiserum dem Zustandekommen des Phänomens nach Neisser & Sachs, sowie Moreschi ungünstig ist. Neuere eingehende Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Präzipitatbildung und dem Komplementbindungsvermögen liegen von Dean vor. Bereits aus den letzterwähnten Feststellungen (vgl. hierzu auch Haendel & Steffenhagen, Graetz u. a.) ergibt sich ja, daß das maximale Komplementbindungsvermögen an ein optimales Verhältnis von Antigen und Antikörper gebunden ist (vgl. auch Morgenroth & Stertz). Auch Dean konnte durch quantitative Versuchsreihen feststellen, daß die für die Präzipitation optimalen Verhältnisse durchaus nicht dem Optimum für die Komplementbindung entsprechen.

Bemerkenswert ist die Angabe von Dean, daß bei solchen Mengenverhältnissen, die rasch zur Niederschlagsbildung führen, gerade wenig Komplement gebunden wird*). Erfolgt dagegen die Trübung langsamer, so ergibt sich ein starkes Komplementbindungsvermögen. Bei einem gewissen Antikörperüberschuß stehen nach Dean gerade Komplementbindung und Menge des Niederschlags in engem Zusammenhang. Dagegen kann die Komplementbindung bei unvollkommener Ausflockung durch einen relativ geringen Antigenüberschuß ausbleiben. Dean schließt daraus, daß die Komplementbindung in den frühesten Stadien der Reaktion eintritt, daß aber, nachdem die Trübung sichtbar geworden ist, sehr wenig Komplement gebunden wird. Setzt man daher das Komplement einem Gemisch von Antigen und Antikörper erst nach einem gewissen Zeit-

*) Hieraus dürfte sich vielleicht erklären, daß sich besonders stark präzipitierende Sera wenig zur Komplementbindung eignen (vgl. an früherer Stelle).

intervall zu, so ist der Grad der Komplementbindung ein geringerer*). Da nun bei Zusatz zweier verschiedener Mengen des Antigens zu einer konstanten Antiserumdosis einmal Ausflockung ohne Komplementbindung, das andere Mal Komplementbindung ohne Ausflockung eintreten kann, glaubt DEAN einen Schluß auf die Verschiedenheit von präzipitierenden und komplementbindenden Antikörpern nicht ziehen zu sollen. Wie dem aber auch sei, so wird man auch nach den Untersuchungen von DEAN keinesfalls die Ursache der Komplementbindung in einer nur physikalisch-mechanischen Absorption des Komplements durch die gebildeten Präzipitate erblicken dürfen.

Allerdings wird nach neueren Untersuchungen von DEAN die Präzipitation durch Zusatz von Meerschweinchenserum (oder Meerschweinchenglobulin, Kaninchenserum, auch inaktiviertes Meerschweinchenserum) innerhalb gewisser Grenzen verstärkt. Jedoch wurde dieser Effekt erst nach 6—24 Stunden vermerkt, so daß sich auch hieraus ein Schluß auf die Bedeutung der direkt sichtbaren Präzipitation für die Komplementbindung nicht ergeben dürfte. Wenn auch beide Phänomene gemeinsame Ursachen haben würden, so müßte man doch annehmen, daß es sich bei ihren maximalen Ausdrucksformen um verschiedene Phasen des Prozesses handeln dürfte.

Daß andererseits Präzipitate antikomplementäre Wirkungen ausüben können, darf in keinem Falle überraschen, da ja gleichgültig, ob man die komplementbindenden Antikörper mit den Präzipitinen identifiziert oder nicht, nur zu erwarten ist, daß sich auch in den entstandenen Niederschlägen komplementbindende Faktoren befinden können.

In diesem Sinne dürften auch Versuche von TOYOSUMI (vgl. WEIL & AXAMIT), welche die komplementbindende Wirkung der aus Bakterienextrakten und Immunserum entstandenen Präzipitate betreffen, zu einer Schlußfolgerung nicht berechtigen. Allerdings sind die Autoren (vgl. hierzu WEIL) auch der Ansicht, daß eine sichtbare Präzipitation für die Komplementbindung nicht erforderlich ist, machen vielmehr nur eine Veränderung durch die Präzipitine verantwortlich. Andererseits kann es nicht wunder nehmen, daß unter bestimmten Bedingungen nach stattgehabter Präzipitation lediglich das Präzipitat antikomplementär wirkt, nicht mehr die klare Flüssigkeit, wie das insbesondere von ZINSSER beschrieben ist. Denn es dürfte nicht weiter befremden, wenn unter besonders günstigen Verhältnissen die gesamten Antigen-Antikörperkomplexe im Präzipitat enthalten sind.

Man könnte sich vielleicht auch vorstellen, daß die antikomplementäre Wirkung des fertigen Präzipitats nichts mit der eigentlichen Komplementbindung zu tun hat.

FRIEDEMANN hat den Vorgang in der Weise zu deuten versucht, daß es sich auch bei der spezifischen Komplementbindung in letzter Linie um die von ihm studierte antikomplementäre Eigenschaft der Euglobuline handelt, und daß eine Abtrennung der Euglobuline von den übrigen Eiweißkörpern des Serums die Ursache für das Zustandekommen der Komplementbindung darstellt.

Er verweist dabei auf die früheren Arbeiten von FRIEDEMANN & FRIEDENTHAL, FRIEDEMANN, FRANCESCHELLI, nach denen einerseits die bei der Präzipitation entstehenden Niederschläge sich vorzugsweise aus der Euglobulinfraktion des Immunserums zusammensetzen, andererseits die Präzipitation nicht der direkte Ausdruck der Antigen-Antikörperreaktion ist, sondern erst ihre sekundäre Folge bedeutet, „demnach würde auch das GENGOU-MORESCHIsche

*) Es sei bemerkt, daß die erörterten für das Zustandekommen der Komplementbindung günstigen Bedingungen in mancher Hinsicht sehr ähnlich denjenigen sind, welche von BORDET & GENGOU für die sog. „Koagglutination“ angegeben wurden. Es handelt sich hierbei insofern um eine der Komplementbindung analoge Erscheinung, als durch Mischen von Antigen und Antikörper Blutkörperchen koagglutiniert werden. Auch hier ist ein bestimmtes Verhältnis zwischen Antigen und Antiserum optimal, und die Koagglutination erscheint ebenfalls abgeschwächt, wenn Antigen und Immunserum vor dem Blutzusatz digeriert werden.

Phänomen gar nicht dem Reaktionsprodukt zwischen Antikörper und Antigen, sondern sekundären Prozessen seine Entstehung verdanken und damit wäre erklärt, daß es eben nicht bei allen Antikörpern eintritt" (FRIEDEMANN).

Wollte man allerdings annehmen, daß der Euglobulingehalt des Präzipitats das eigentliche antikomplementäre Prinzip ist, so gelangt man in einen gewissen Widerspruch zu denjenigen Angaben, nach welchen die antikomplementäre Wirkung stärker ist, wenn Komplement mit Antigen und Antikörper gleichzeitig gemischt wird, als wenn dem Antigen-Antikörpergemisch erst nach einem Zeitintervall Komplement zugefügt wird (DEAN). Vielleicht entspricht es daher mehr den Tatsachen, wenn man die antikomplementäre Wirkung des Präzipitats gesondert betrachtet und von dem durch die Antigen-Antikörperreaktion veranlaßten Komplementbindungsvermögen trennt. Mit FRIEDEMANN einen nichtspezifischen Bestandteil des Immunserums als beteiligten Faktor anzunehmen, hätte auch insofern etwas Verlockendes, als man im allgemeinen bei der Komplementbindung mit der Antikörperdosis nicht so weit heruntergehen kann, als man es bei den cytolytischen Antikörperwirkungen gewohnt ist*).

Nahe verwandt mit den Vorstellungen FRIEDEMANNS dürften die Ausführungen in einer neuerdings erschienenen Arbeit von DEAN sein, nach welchen geeignete Mischungen von Antigen und Antiserum das Euglobulin des Meerschweinchenserums in ähnlicher Weise ausfällen, wie die Kohlensäure bei der Komplementspaltung nach LIEFMANN und in derartigen Präzipitaten wirksames Mittelstück nachweisbar ist. Aus seinen Untersuchungen und der Beobachtung, daß der Zusatz von Meerschweinchenserum (resp. Meerschweincheneuglobulin) die Präzipitation verstärkt, schließt DEAN, daß das Wesen der Komplementbindung an erster Stelle in einer Bindung des Euglobulins des Meerschweinchenserums an das Präzipitat gelegen ist, und er vergleicht die Komplementbindung direkt mit der Spaltung des Komplements bei Ansäuerung im salzfreien Medium. In Uebereinstimmung damit glaubt DEAN auch, daß ein Komplementaufbrauch bei der Komplementbindung nicht stattfindet.

Auch diese Erklärung dürfte allerdings nicht hinreichend befriedigen, da ja gerade stark präzipitierende Sera unter Umständen das Zustandekommen der Komplementbindung vereiteln können und zudem wohl bei geeigneter Dosierung ein vollkommenes Versagen des Komplementnachweises auch bei Verwendung großer Ambozeptordosen resultieren kann.

Es darf in diesem Zusammenhange vielleicht auch auf Ausführungen verwiesen werden, welche bei früherer Gelegenheit (im 2. Ergänzungsbande zur ersten Auflage dieses Handbuches) von SACHS & ALTMANN gemacht wurden und sich zwar nicht auf die Komplementbindung im allgemeinen, sondern nur auf die WASSERMANNsche Syphilisreaktion bezogen. Die genannten Autoren wiesen damals auf eine Reihe von Analogien hin, welche zwischen dem Verhalten des Komplements bei der WASSERMANNschen Reaktion und dem von SACHS & TERUUCHI, sowie von SACHS & ALTMANN studierten Phänomen der Komplementinaktivierung im salzfreien Medium bestehen und dachten an eine Alteration der Globuline als gemeinsame Ursache.

*) Es ist in diesem Zusammenhange von Interesse, darauf hinzuweisen, daß DEAN zu der Auffassung neigt, daß für die Agglutinations- und Präzipitationsphänomene zwei Bestandteile des Immunserums erforderlich sind, der spezifische Antikörper und eine nichtspezifische, der Globulinfraktion eigentümliche Funktion (also ähnlich wie FRIEDEMANN). Tatsächlich konnte DEAN, wie schon erwähnt, zeigen, daß durch normale Globulinlösung Agglutination und ebenso Präzipitation in an und für sich nicht mehr wirkenden Antiserumverdünnungen erzielt werden kann.

Insbesondere sei daran erinnert, daß die Inaktivierung der Komplemente im salzfreien Medium nur dann eintritt, wenn die Globuline eine Zustandsänderung erfahren haben, welche zwar zur Trübung der Serumverdünnung, aber nicht zur Ausfällung führt. Das Eintreten gerade dieser Phase der Globulinveränderung kann sowohl durch Temperaturerniedrigung als auch durch Variation der Reaktion (im Sinne von Alkali oder Säure) beeinflußt werden, in ähnlicher Weise wie die WASSERMANNsche Reaktion. Man könnte nun nach SACHS & ALTMANN daran denken, daß die gleiche Inaktivierung des Komplements, welche beim Verdünnen mit Wasser eintritt, auch im salzhaltigen Milieu erzielt werden kann, wenn durch andersartige Faktoren die für die Inaktivierung wesentliche Alteration des Serums bedingt wird. Für diesen Einfluß wäre dann das Zusammenwirken von Organextrakt und Syphilitikerserum verantwortlich zu machen. Würde man diese ältere von SACHS & ALTMANN aufgestellte Hypothese, für welche mir das in der Zwischenzeit gewonnene Material weitere Stützen zu liefern scheint, auch auf die spezifische Komplementbindung übertragen, so würde diese Anschauung in gewisser Hinsicht der von DEAN vertretenen begegnen, nur mit dem Unterschiede, daß meines Erachtens nicht die eigentliche Präzipitatbildung, sondern eine noch nicht zur Fällung führende Globulinveränderung für den antikomplementären Effekt maßgebend wäre. Damit würde die auch von DEAN betonte Tatsache in Uebereinstimmung stehen, daß in gewissen Grenzen Stärke des Präzipitats und Komplementbindung umgekehrt proportional sein können. Trotz vielfacher Analogien, welche die Komplementinaktivierung im salzfreien Medium und die Phänomene der Komplementbindung, insbesondere der WASSERMANNschen Reaktion aufweisen, und auf welche ich an anderer Stelle ausführlicher einzugehen gedenke, möchte ich die Bedeutung der diskutierten Frage gerade für die spezifische Komplementbindung an dieser Stelle dahingestellt sein lassen.

Nach der Auffassung von WEIL, sowie von WEIL & SPÄT kommt es „durch das Zusammenwirken von Antigen und Antikörper zu einer zunächst ultramikroskopisch und miskrokopisch auftretenden Veränderung der kolloidalen Teilchen, die es mit sich bringt, daß in diesem veränderten Milieu das Komplement inaktiviert wird“ (vgl. hierzu auch J. TRAUBE). Ueberraschender muß freilich eine andere Schlußfolgerung, zu der WEIL & SPÄT gelangen, erscheinen, daß nämlich bei der Komplementbindung durch das Zusammenwirken von gelöstem Antigen und Antiserum eine Verankerung des Antikörpers überhaupt nicht stattfinden soll.

Maßgebend für diese Auffassung sind den Autoren Versuche, in denen sie zeigten, daß man durch Zusatz von Bakterien zu komplementbindenden Gemischen von Bakterienextrakten und Antiserum das komplementbindende Prinzip an die Bakterien fesseln und derart der Lösung entreißen kann. WEIL & SPÄT schließen daraus, daß eine Vereinigung von Antigen und Antikörper in der Mischung überhaupt nicht stattgefunden hatte. Tatsächlich nahm die durch Abzentrifugieren der Bakterien erhaltene Lösung auf Zusatz von Immunserum wieder komplementbindende Eigenschaften an.

Die nächstliegende Deutung, daß eine Sprengung der Antigen-Antikörperverbindung durch die Bakterienrezeptoren erfolgt, glauben WEIL & SPÄT ablehnen zu sollen. Allerdings erscheinen ihre theoretischen Bedenken gegenüber einer derartigen Annahme, die sich wesentlich auf die ersten Versuche MORGENROTHS über das Ueberspringen der Ambozeptoren und auf die der EHRLICHschen Schule zugesprochene Anschauung von einer größeren Avidität der freien Rezeptoren stützen, nicht stichhaltig. Denn einmal ist gerade von der EHRLICHschen Schule die Ansicht vertreten worden, daß für die Avidität keine einheitlichen Grundsätze aufgestellt werden können, und dann muß man auch für das Phänomen des Ueberspringens der Antikörper weitgehende Schwankungen der quantitativen Bedingungen annehmen, für welche die Konkurrenz der Aviditäten maßgebend ist (vgl. hierzu auch die Arbeiten von MORGENROTH & ROSENTHAL). Auch der von MORGENROTH bei früheren Versuchen hervorgehobene Umstand, daß die Komplementreaktion das Ueberspringen hindert, erscheint nicht ohne weiteres auf die Antikörperverbindung der gelösten Antigene übertragbar. Auf Grund theoretischer Betrachtungen dürfte daher kein Anlaß sein, den Bakterienzellrezeptoren eine höhere Avidität abzusprechen, als

sie gelösten Rezeptoren zukommt, und derart von einer Deutung der Phänomene im Sinne eines Antikörperübergangs abzusehen*). Tatsächlich gibt auch WEIL an, daß der gelöste Extrakt die bindenden Gruppen enthält, daß diese aber erst zur Wirkung gelangen, wenn der Extrakt (Choleraextrakt) durch Rinderserum in die Niederschlagsform verwandelt ist. Wenn man dem folgt und demnach annimmt, daß die wahrnehmbare Reaktion nur von dem physikalischen Zustand der Antigene abhängt, so erscheint es um so naheliegender, eine verschiedene Festigkeit der Antikörperbindung je nach dem physikalischen Zustand der Antigene zu vermuten, und es dürfte nicht berechtigt sein, den gelösten Antigenen die Verankerungsfähigkeit überhaupt abzusprechen.

Analoge Versuche rühren von SPÄT her, sowie von WEIL & SPÄT. Die letzteren handeln von der Komplementbindung durch Serumantigene und entsprechende Antisera, und da hierbei die Möglichkeit korpuskuläres Antigen zu verwenden, nicht gegeben ist, haben die Autoren den Antikörper aus dem Antigen-Antikörpergemisch durch nichtspezifische Adsorption mittels durch Hitze ausgefällten Serums wiederzugewinnen gesucht. Auch dabei wird über die gelungene Entfernung des Antikörpers aus dem Gemisch berichtet. Es sei hierzu auf die Originalarbeiten der Autoren verwiesen.

Die von den Autoren gezogene Schlußfolgerung, daß bei der Komplementbindung eine Vereinigung von Antigen und Antikörper überhaupt nicht stattfindet, ist bei der Spezifität der Erscheinungen so merkwürdig, daß es uns nicht angängig erscheint, ihr zu folgen. Mit der Annahme, „daß durch gegenseitige Einwirkung von gelöstem Antigen und Antikörper eine Mediumsveränderung zustande kommt, in der das Komplement nicht wirken kann, oder daß die Antikörper mit Fermenten vergleichbar sind," dürfte wenig gewonnen sein, wenn man eine direkte Reaktion zwischen Antigen und Antikörper leugnet.

Die supponierte Mediumsveränderung müßte ja auch nach der Entfernung des Fermentes bestehen bleiben. Da aber in den Versuchen von WEIL & SPÄT nach der Entfernung des Antikörpers der status quo ante eintritt, d. h. die Flüssigkeit nicht antikomplementär wirkt, sondern nur Antigenfunktionen ausübt, wird man doch zu der Annahme gedrängt, daß die Anwesenheit des Antikörpers für die antikomplementäre Wirkung selbst erforderlich ist. Im anderen Falle könnte man vielleicht annehmen, wozu FRIEDEMANN augenscheinlich neigt, daß in den WEIL-SPÄTschen Versuchen durch die Ausfällung der Antigen-Antikörpergemische wesentlich das entstandene antikomplementäre Agens entfernt wird. Von diesem Gesichtspunkte aus wären sogar die Versuche von WEIL & SPÄT über das Behandeln der Gemische von Serumeiweiß und Antiserum mit geronnenem Eiweiß der Deutung zugänglich, daß gar nicht die Antikörper durch das geronnene Eiweiß absorbiert werden, sondern das sekundär entstandene antikomplementär wirkende Agens. Für die Versuche mit Bakterien und Bakterienextrakten müßte man freilich wegen der Spezifität der Wirkung außerdem eine Elimination der Antikörperwirkung aus den Gemischen supponieren. Da aber WEIL & SPÄT selbst zugeben, daß durch die Extraktbestandteile spezifische Bindung ausgeübt wird, sobald der Extrakt in den unlöslichen Zustand übergeführt ist, so darf man wohl zu der Annahme neigen, daß die Haftfestigkeit bei der Einwirkung von gelöstem Antigen und Antikörper eine geringere ist als bei korpuskulärem Antigen.

Die Tatsache, daß zwischen Antigen und Antikörper bei der Komplementbindung eine spezifische Verankerung im Sinne der Ambozeptorwirkung stattfindet, entspricht der Auffassung, die auch BORDET & GENGOU für die Komplementbindungsphänomene von vornherein vertreten haben, und welche GENGOU für die Entdeckung der im Verein

*) Der Umstand, daß dennoch Bakterienextrakte die Bakteriolyse hindern, braucht nicht notwendig im entgegengesetzten Sinne gedeutet zu werden, da bei der Reihenfolge der Zusätze (erst Extrakt, dann Immunserum und zuletzt Komplement und Bakterien) immerhin bereits eine partielle Reaktion zwischen Extrakt, Antikörper und Komplement stattgefunden haben kann, bevor eine stärkere Avidität der Bakterien die Verankerung gesprengt hat.

mit gelöstem Antigen komplementbindenden Antikörper leitend war. Tatsächlich entspricht die Antikörperwirkung bei der Komplementbindung durchaus der Ambozeptorfunktion, wenn man den Ambozeptor nicht nur als eine die Komplementwirkung, sondern allgemeiner als eine die antikomplementäre Funktion vermittelnde Substanz auffaßt.

Um in die Beziehungen zwischen komplementbindenden Antikörpern und Ambozeptoren Einblick zu erhalten, hat LIEFMANN die Komplementbindung bei verschiedenen Temperaturen untersucht. Er fand dabei, daß die Komplementbindung auch bei 0° nachweisbar ist, indem die nach dem Zentrifugieren der bei 0° digerierten Gemische von Antigen, Antiserum und Komplement erhaltenen Abgüsse komplementfrei gefunden wurden. Ganz abgesehen von der Möglichkeit, daß in dem Abguß, der ja gelöstes Antigen und Antikörper enthalten kann, noch beim Ueberführen in die Wärme nach dem Blutzusatz Komplementbindung eintritt, haben diese Versuche heute für die Frage nach den Beziehungen zwischen komplementbindenden Antikörpern und Ambozeptoren keine prinzipielle Bedeutung mehr, nachdem wir durch die Untersuchungen von NEUFELD & HAENDEL, SACHS & BOLKOWSKA, HAENDEL wissen, daß auch lytische Ambozeptoren, wenigstens bei hinreichender Antiserummenge, in der Kälte eine Aufhebung der lytischen Komplementwirkung bedingen. Die Tatsache, daß die Komplementbindung auch in der Kälte stattfindet (vgl. hierzu auch GUGGENHEIMER, NEUFELD & HAENDEL, SATTA & DONATI), ist jedenfalls von Interesse*).

NEUFELD & HAENDEL (vgl. auch NEUFELD & HÜNE, HAENDEL) glauben auf Grund ihrer Erfahrungen trotzdem die komplementbindenden Antikörper von den Ambozeptoren trennen zu sollen und haben sie als „Bordetsche Antikörper" bezeichnet. NEUFELD & HAENDEL untersuchten Choleraantisera in ihrem Verhalten bei 0° und 37° und fanden, daß dieselben im Verein mit Choleravibrionen bei 0° eine starke Bindung des hämolytischen, aber nicht des bakteriziden Komplements bewirkten. Bei 37° trat indessen durch das Zusammenwirken von Choleravibrionen und Choleraserum eine Bindung sowohl des hämolytischen als auch des bakteriziden Komplements ein.

NEUFELD & HAENDEL schließen daraus, daß der bakteriolytische Choleraambozeptor in der Kälte überhaupt kein Komplement bindet, bei 37° nur das bakterizide, daß hingegen durch den BORDETschen Choleraantikörper in der Kälte nur das hämolytische, bei 37° aber beide Komplemente gebunden werden (vgl. hierzu auch TOYOSUMI). Die derart von NEUFELD & HAENDEL auf die Dualität der Antikörper gezogene Schlußfolgerung erscheint allerdings nicht zwingend. Wenn man die Pluralität der Komplemente berücksichtigt, so würde sich nur ergeben, daß die Beziehungen des bakteriziden und hämolytischen Komplements zu ambozeptorbeladenen Choleravibrionen bei 0° verschiedene sind (vgl. hierzu auch die Bemerkungen BORDETS, der das Versuchsergebnis NEUFELDS & HAENDELS unter der Annahme eines einheitlichen Komplements und einer verschiedenen Bindungsenergie der sensibilisierten Blutkörperchen und Vibrionen deutet). Auch stößt man bei einer Verallgemeinerung dieses Antikörper differenzierenden Prinzips doch auf gewisse Schwierigkeiten; so binden nach Versuchen von HAENDEL ambozeptorbeladene Blutkörperchen bei 0° außer dem hämolytischen auch das bakteriolytische Komplement. Man müßte also die BORDETschen Erythrocyten-Antikörper wiederum von den BORDETschen Choleraantikörpern unterscheiden, zumal besonders Untersuchungen von HAENDEL zeigen, daß bei der Bindung bakterizider Komplemente an ambozeptorbeladene Blutzellen nicht etwa eine Interferenz von Präzipitaten anzunehmen ist, sondern auch die bakteriziden Komplemente direkt an den Komplexen „Blutzelle-Ambozeptor" verankert werden.

*) Entsprechende Angaben über WASSERMANNsche Reaktion siehe bei JAKOBSTHAL, SELIGMANN & PINKUS, SATTA & DONATI, GUGGENHEIMER, ALTMANN & ZIMMERN.

Wesentlicher dürfte daher im Sinne von Neufeld & Haendel der oftmals mangelnde Parallelismus von cytolytischer Wirkung und Komplementbindungsvermögen erscheinen, auf den bereits Moreschi, sowie Neufeld & Hüne hingewiesen haben.

Versuche von Haendel mit einem stark bakteriziden und nur wenig komplementbindenden Choleraserum sind allerdings wegen der ungünstigen Kontrollen nicht ganz einwandfrei zu beurteilen. Ein anderes Immunserum von Neufeld & Haendel, das durch Immunisieren mit einem Wasservibrio gewonnen war, bewirkte im Verein mit Choleravibrionen Komplementbindung, ohne auf dieselben bakteriolytisch zu wirken.

Wenn auch wohl kein Zweifel besteht, daß cytolytische Wirkung und Komplementbindungsvermögen nicht immer parallel gehen, so dürfte doch kein Anlaß vorliegen, deshalb eine prinzipielle Scheidung der die beiden Vorgänge vermittelnden Antikörper vorzunehmen.

Für die Blutkörperchenantigene ist ja seit langem bekannt, daß Komplementbindung ohne Hämolyse eintreten kann (vgl. Ehrlich & Marshall, Browning, Sachs & Bauer und die Ausführungen an früherer Stelle). Insbesondere haben auch Muir & Browning auf die Differenz zwischen hämolytischer Kraft und Komplementbindungsvermögen hingewiesen*). Haendel fand andererseits sogar die Wirkung der von ihm untersuchten Antierythrocytensera der hämolytischen Kraft parallel. Es ergibt sich also, daß Komplementbindung ohne Cytolyse stattfinden kann, und es hängt dabei bei Verwendung eines und desselben Antiserums unter Umständen von der Komplementquelle ab, ob nur Komplementbindung oder auch Hämolyse zustandekommt.

Es ist dabei für die hier angeschnittene Frage nicht von wesentlicher Bedeutung, ob man im Sinne von Ehrlich von Komplementbindung an dominanter oder nicht-dominanter Stelle spricht, oder ob man mit Bordet die Verschiedenheit der Rezeptoren, an welche die Antikörper angreifen, für die Differenz der Ergebnisse verantwortlich macht. In beiden Fällen ergibt sich als erklärendes Prinzip die von Ehrlich & Morgenroth begründete Lehre von der Pluralität der Ambozeptoren.

In dieser Hinsicht erscheint die Auffassung von Neufeld & Haendel insofern durchaus berechtigt, als eben der Parallelismus zwischen cytolytischer und komplementbindender Kraft zu der Annahme einer Vielheit von Antikörpern drängt. Prinzipiell zwischen den komplementbindenden Antikörpern und den Ambozeptoren zu scheiden, liegt aber nach den obigen Ausführungen, wie das auch neueren Ausführungen Bordets entspricht, kein Anlaß vor, besonders wenn man, wie auch Bordet, die Auffassung vertritt, daß die die Komplementbindung vermittelnde Ambozeptorwirkung zwar die Voraussetzung der Cytolyse ist, letztere aber nicht immer im Gefolge haben muß.

Bieten demnach Antisera, welche komplementbindend und nicht cytolytisch wirken, der Erklärung keine besonderen Schwierigkeiten dar, so muß man bei manchen Angaben über bakteriolytische Wirkungen ohne Komplementbindung immerhin berücksichtigen, daß zum Nachweis der Komplementbindung in der Regel andere Komplementfunktionen herangezogen werden, als in dem betreffenden Falle zur Wirkung gelangen.

Nun ist das Zustandekommen der Komplementbindung einerseits davon abhängig, ob die untersuchten Antikörper geeignete komplementophile Gruppen zur Bindung der meist durch das hämolytische System nachzuweisenden Kom-

*) Verwiesen sei auch auf die frühere Annahme Levaditis von atoxischen oder inaktiven Ambozeptoren zur Erklärung der Neisser-Wechsbergschen Komplementablenkung. In ähnlichem Sinne sprach auch Rehns von einem „immuncytolysine atoxique“.

plemente besitzen, und dabei handelt es sich nicht selten um relative Werte, die, wie das WASSERMANN & CITRON sehr treffend ausdrücken, aus dem Verhältnis der Bindungsaffinität zwischen dem Komplex von Antigen und Ambozeptor und dem Komplex Hämolysin-Blut zum Komplement resultieren. Andererseits spielen, wie schon erwähnt, die quantitativen Verhältnisse bei der Komplementbindung eine wesentliche Rolle, und so dürften sich vielleicht Widersprüche erklären, wie sie z. B. zwischen den Ergebnissen von RUFFER (vgl. auch MARKL) und von NEUFELD & HAENDEL (vgl. auch DE BESCHE & KON) über das Verhalten von El-Tor- und Choleravibrionen bei der Komplementbindung bestehen. Bereits MORESCHI hat das Fehlen der Komplementbindung bei bakteriolytisch wirkenden Antiseris darauf zurückzuführen gesucht, daß die betreffenden Antikörper zur Bindung von Komplement, welches von anderen Tierarten gewonnene hämolytische Ambozeptoren aktiviert, nicht geeignet zu sein brauchen. Eine wie große Bedeutung der Tierart, von welcher das hämolytische Antiserum stammt, zukommt, zeigen auch die Beobachtungen MORESCHIS, nach denen von Kaninchen gewonnene Antisera mit Vogelserum als Komplement Komplementbindung ergaben, wenn der hämolytische Ambozeptor von Kaninchen, aber nicht wenn er von Vögeln stammte. Derartige Ergebnisse können einerseits durch die Pluralität der Komplemente, andererseits durch die Verhältnisse der relativen Avidität bedingt sein*).

Daß nicht jedes hämolytische System zum Nachweis der Komplementbindung geeignet ist, haben bereits MUIR & MARTIN gezeigt. Wie wir aus ihren Untersuchungen, sowie denjenigen von RÖMER, SACHS & ROSE wissen, eignen sich besonders einige normale Hämolysine schlecht zum Nachweis. Obwohl also in derartigen Fällen Komplementbindung nicht in Erscheinung tritt, wäre es ganz unberechtigt, hieraus auf ein Fehlen komplementbindender Antikörper zu schließen. Denn bei Verwendung eines anderen hämolytischen Systems wirken ja dieselben Komplexe komplementbindend.

Wie SACHS bereits hingewiesen hat, handelt es sich bei den zur Demonstrierung der Komplementbindung untauglichen normalen Hämolysinen oft um solche Sera, bei denen die Trennung von hämolytischem Ambozeptor und Komplement durch das Kältetrennungsverfahren nicht oder nur mangelhaft gelingt, und man könnte hierin vielleicht entsprechend der Auffassung von EHRLICH & MORGENROTH einen Zusammenhang damit vermuten, daß in derartigen Seris bereits festere Beziehungen zwischen Ambozeptor und Komplement bestehen**).

Nun ist ja allerdings die Frage der Komplementbindung bei der Hämolyse vielfacher Diskussion unterworfen worden. Das hierher gehörige Material ist bereits bei der Besprechung der Komplemente erörtert worden, und es erübrigt sich daher an dieser Stelle, noch einmal darauf einzugehen. Aber auch in bezug auf das Verhalten des Komplements bei der eigentlichen Komplementbindungsreaktion sind unsere Kenntnisse durchaus noch nicht genügend geklärt, um in dieser Hinsicht Anhaltspunkte zu einer Differenzierung zu geben. Die Uebertragung der Lehre von der komplexen Konstitution der Komplemente auf die Komplementbindungsphänomene hat eine Reihe von Tatsachen kennen gelehrt, die heute dem Verständnis nicht unerhebliche Schwierigkeiten bereiten. Zunächst haben MICHAELIS & SKWIRSKY eine Reihe von Versuchen mitgeteilt, aus denen sie schlossen,

*) Verwiesen sei in diesem Zusammenhang auf Beobachtungen über nur zeitliche Wahrnehmbarkeit der Komplementbindung (vgl. hierzu v. DUNGERN & COCA).

**) Inwieweit dieser Umstand tatsächlich in Betracht kommt, soll dahingestellt bleiben. Merkwürdig ist immerhin, daß gerade die leicht durch die Kältetrennungsmethode zu zerlegenden Hammelbluthämolysine des Kaninchen- und Schweineserums (vgl. hierzu SACHS) sich für die Komplementbindungsreaktion gut eignen.

daß bei der Komplementbindung kein vollständiger Komplementverbrauch, sondern nur Mittelstückschwund stattfindet (vgl. hierzu auch Liefmann).

Wenn diese Ergebnisse auch von Amako im allgemeinen bestätigt wurden, so ist die gezogene Konsequenz, daß nämlich bei der Komplementbindung nur Mittelstück, aber nicht Endstück verbraucht wird, nicht zwingend, da die Prüfung auf Komplement nur mit sensibilisierten und persensibilisierten Blutkörperchen geschah, also das Fehlen von Mittelstück von vornherein als selbstverständlich angenommen wurde.

Bereits bei der Besprechung der Komplemente ist erörtert worden, daß es Arten der Komplementinaktivierung gibt (an erster Stelle durch Cobragiftwirkung), bei denen Mittelstück und Endstück quantitativ nachweisbar sind, ohne daß an und für sich Komplementwirkung eintritt. Bei manchen Formen haben es hier die Untersuchungen von Ritz als sehr wahrscheinlich erscheinen lassen, daß die Komplementinaktivierung durch den Funktionsverlust einer dritten Komponente zustande kommt. In anderen Fällen könnte man aber auch an eine nicht näher präzisierbare Larvierung der beiden Komplementkomponenten ohne deren Inaktivierung denken. Man muß andererseits berücksichtigen, daß bei solchen Inaktivierungsarten, bei denen sowohl Mittelstück, als auch Endstück nachweisbar sind, diese Phase nach Versuchen von Ritz nur eine beschränkte Dauer haben kann, indem nach länger währender Einwirkung des schädigenden Faktors die Restitution der Wirkung nicht mehr möglich ist. Tatsächlich haben bereits die Untersuchungen von Gengou gezeigt, daß bei der Komplementbindung unter geeigneten Verhältnissen auch ein partieller Endstückverbrauch stattfindet, und daß unter Umständen Endstück und Mittelstück in inaktiv gewordenem Serum nebeneinander nachweisbar sind (cf. hierzu auch neuere Angaben von Dean). Wenn andererseits in den Versuchen Gengous der Verlust an Mittelstück überwiegt, so ist immerhin mit der Möglichkeit zu rechnen, daß hier bereits eine zweite Phase des Vorgangs zur Beobachtung gelangt ist.

Ich selbst habe in einigen Versuchen mit Herrn Dr. Guggenheimer gesehen, daß bei der Wassermannschen Reaktion gelegentlich Mittelstück und Endstück nebeneinander nachweisbar sind, gelegentlich sogar Mittelstück allein.

Bronfenbrenner & Noguchi konnten zwar die Befunde von Skwirsky bestätigen, aber nur bei Verwendung der nach Michaelis & Skwirsky persensibilisierten Blutkörperchen Endtstück nachweisen, nicht bei einfachem Mittelstückzusatz.

Jedenfalls muß man in Betracht ziehen, daß die Ergebnisse nach den nicht immer näher definierbaren Versuchsbedingungen variieren können, und es käme wohl experimentell wesentlich darauf an, Zeit und Stärke der Komplementbindung möglichst gering zu bemessen. Die Annahme aber, daß bei den Komplementbindungsvorgängen gerade Mittelstück isoliert verbraucht wird, dürfte vorläufig noch nicht hinreichend gestützt erscheinen, wenn man wohl auch nach den übereinstimmenden Angaben von Skwirsky, Amako, Gengou, Massol & Mézie, Dean (cf. auch Henderson-Smith) annehmen darf, daß der Mittelstückschwund rascher oder leichter erfolgt als derjenige des Endstücks*).

*) Es wäre aber hierbei in Betracht zu ziehen, daß sich dem Nachweis des Mittelstücks gewisse methodische Schwierigkeiten (antagonistische Einflüsse, Brandsche Modifikation) entgegenstellen könnten.

SKWIRSKY glaubte einen prinzipiellen Unterschied darin erblicken zu können, daß bei der Komplementbindung nur das Mittelstück schwindet, bei der spezifischen Hämolyse und den unspezifischen Absorptionsvorgängen aber der ganze Komplementkomplex verbraucht wird. Demgegenüber hat aber GENGOU (vgl. auch AMAKO) gezeigt, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen Hämolyse und Komplementbindung in dieser Hinsicht nicht bestehen dürfte, indem sich bei Berücksichtigung quantitativer Bedingungen die Verhältnisse gleichartig gestalten.

Die spezifischen Präzipitate sollen nach GENGOU nur das isolierte Mittelstück, nicht aber Endstück binden, während nichtspezifische Niederschläge auch das Endstück absorbieren. Aus dem Gesamtkomplement verschwindet nach den Angaben von GENGOU in einem gewissen Gegensatz zu SKWIRSKY & AMAKO bei Absorption durch nichtspezifische Niederschläge gleichfalls Mittelstück in größerer Menge, wenn auch hier der Unterschied wesentlich geringer ist als beim Digerieren mit sensibilisierten Zellelementen oder spezifischen Präzipitaten (cf. auch DEAN). Im Präzipitat kann nach DEAN wirksames Mittelstück nachweisbar sein, nicht dagegen Endstück.

Bei Behandlung von Meerschweinchenserum mit Bakterien kann man, wie Versuche von RITZ ergeben haben, eine Phase nachweisen, in der bei der Unwirksamkeit des Komplements Mittelstück und Endstück quantitativ erhalten erscheinen. Dagegen war unter der Einwirkung von spezifischem Antiserum bei sonst gleichen Bedingungen bereits eine stärkere Abnahme der einzelnen Komplementfraktionen zu bemerken. Zu erwähnen sind endlich in diesem Zusammenhang auch die neueren Untersuchungen von BRONFENBRENNER & NOGUCHI, welche aber gleichfalls zu einem eindeutigen Ergebnis nicht geführt haben (vgl. hierzu auch die Angaben von BROWNING & MACKIE).

BRONFENBRENNER & NOGUCHI glauben indes, daß der Vorgang des Komplementschwundes bei der Komplementbindung erheblich komplizierter, als die Komplementinaktivierungen durch physikalische und chemische Eingriffe, und von letzteren zu trennen ist.

Nach alledem ist die im Vordergrund des Interesses stehende Frage, in welcher Weise das Komplement bei der Komplementbindungsreaktion reagiert, bisher keineswegs völlig geklärt und weiterer Analyse bedürftig. Der Annahme, daß etwa auch hier, ähnlich wie bei der Cobragiftinaktivierung, an erster Stelle „die dritte Komponente“ getroffen wird, steht vorläufig die von RITZ ermittelte Tatsache entgegen, daß die dritte Komponente an und für sich von ambozeptorbeladenen Blutkörperchen überhaupt nicht gebunden wird. Wie dem aber auch sei, jedenfalls besteht vorläufig kein Anlaß, zwischen Komplementbindung bei gelösten Antigenen und Komplementbindung bei der Hämolyse zu differenzieren. Für die detaillierte Aufklärung des Wirkungsmechanismus werden weitere Untersuchungen erforderlich sein.

Erwähnt seien noch an dieser Stelle die sich einander nähernden Auffassungen über das Wesen der Komplementbindung von CRENDIROPOULO und RODET (cf. auch RODET & FABRE). Die Autoren erblicken das Wesentliche des Vorgangs in der antikomplementären Wirkung der Bakterienemulsionen. Die antikomplementär wirkende Substanz soll den Bakterien durch die spezifischen Antikörper entzogen werden und im freien Zustand dem Serum antikomplementäre Wirkungen verleihen. Andererseits sucht CRENDIROPOULO auch normalen antihämolytischen Stoffen, welche durch die Antikörpergegenwart larviert werden, eine Bedeutung zuzuschreiben (vgl. die Originalarbeiten)*).

Was das Verhalten der komplementbindenden Antikörper gegenüber verschiedenartigen Einflüssen anlangt, so zeigen sich auch hierin weitgehende Analogien zu den Eigenschaften der lytischen Ambozeptoren.

*) Vgl. auch die soeben erschienene Arbeit von LEBAILLY über antikomplementäre Wirkungen präzipitierender Sera.

Wie bereits Friedberger & Liefmann gezeigt haben, sind die komplementbindenden Antikörper thermostabil, wenn auch die Thermostabilität nach den Angaben von Moreschi & Rose eine beschränkte ist (Abschwächung bei 70°, Zerstörung bei 75°), wie übrigens auch bei den hämolytischen Ambozeptoren. Den interessanten Angaben von Krumbein & Schatiloff, nach denen die komplementbindende Funktion der Meningokokkensera bereits durch Erhitzen auf 60° und durch Lagern nicht unerheblich abnimmt, wird man keine wesentliche Bedeutung im Sinne einer Differenzierung dieser Antikörper von den lytischen Ambozeptoren zusprechen dürfen, da ja auch bei lytischen Ambozeptoren der Grad der Thermostabilität variieren kann.

Durch Säure werden die komplementbindenden Antikörper, wie Abramow gezeigt hat, ebenso wie die hämolytischen Ambozeptoren erheblicher angegriffen, als durch Alkali.

Ebenso werden nach v. Dungern & Hirschfeld durch Jodieren die komplementablenkenden Antikörper erheblich geschädigt oder zerstört, während die Präzipitine dabei vollkommen erhalten bleiben können.

Durch Kerzenfiltration sollen die komplementbindenden Antikörper nach Andrejew nicht geschädigt werden.

Nach Bauer & Hirsch reagieren die Globuline (Euglobuline) aus komplementbindendem Typhusimmunserum nicht mit Typhusantigen.

Was das Verhalten der Antigene anlangt, so liegen die Verhältnisse nicht ganz einheitlich.

Die gelösten Antigene des Blutserums werden durch Einwirkung einer Temperatur von 75° nach Moreschi abgeschwächt, bei 100° vollständig zerstört. Bakterielle Antigene sind dagegen nach Weil kochbeständig, was Altmann & Schultz auch für Antiforminextrakte bestätigen. Ausgesprochene Koktostabilität besitzen ferner die Kaseinantigene der Milch (Bauer, Kollmeyer u. a.). Auch für die Bandwurmantigene beschreibt Meyer Koktostabilität.

Gegenüber Säure- und Alkaliwirkung sind nach Abramow die Antigene verdünnter Blutserumlösungen labil, gegenüber Säure in erheblich größerem Maße. Hingegen wird von Levaditi & Mutermilch eine ziemlich erhebliche Resistenz der Choleraantigene gegenüber Salzsäure- und Natronlaugenwirkung beschrieben. Ueber das Verhalten der Antigene in Bandwurmextrakten gegenüber verschiedenen Einflüssen vgl. K. Meyer.

Interessant sind die Angaben von Pick & Pribram über die Einwirkung der Aetherextraktion auf die Antigenfunktionen der Blutsera. Danach werden manche Sera durch Aetherextraktion in ihrer Empfindlichkeit bei der Komplementbindung um ein Vielfaches gesteigert, während durch den Zusatz des Aetherextraktes zu dem extrahierten Serum die ursprünglichen Verhältnisse wieder hergestellt werden.

Was die etwaige Alkohollöslichkeit der bei der Komplementbindung wirkenden Antigene anlangt, so war von Levaditi & Mutermilch angegeben worden, daß die wirksamen Stoffe von Choleraextrakten in 85-proz. Alkohol löslich sind (vgl. hierzu auch Angaben von Crendiropoulo). Nach neueren Untersuchungen von Prausnitz ergeben jedoch die alkoholischen Choleraextrakte ganz unspezifische Komplementbindung, während das spezifische Antigen annähernd quantitativ als alkoholunlöslicher Teil zurückbleibt.

Trotzdem weisen die Erfahrungen bei anderen Formen der Komplementbindung auf eine gewisse Lipoidlöslichkeit der Antigene hin, ohne daß man allerdings daraus ohne weiteres auf die Lipoidnatur der Antigene schließen muß (vgl. hierzu Landsteiner). Wir müssen zwar hier die Serumreaktionen bei Syphilis, bei Lepra, bei Tumoren ausschließen, da es ja bei diesen Formen zum mindestens nicht erwiesen ist, daß die Beziehungen zwischen Extrakt und Serum irgendwie spezifischen Charakter im Sinne der Antigen-Antikörperreaktionen haben. Dagegen werden die Komplementbindungserscheinungen mit Bandwurmextrakten (K. Meyer), mit Ecchinokokkenextrakten (Parvu, Kreuter, Graetz), bei der Schistosomumkrankheit (Yoshimoto) als spezifisch betrachtet, obwohl die wirksamen Stoffe der Extrakte alkohollöslich sind. Das gleiche trifft für die Komplementbindung mit säurefesten Bacillen (Tuberkulose) zu (vgl. hierzu Much, Kleinschmidt, Deilmann, u. a., Citron & Klinkert, K. Meyer *). Ein näheres Eingehen auf diese Spezialfälle erübrigt sich, da sie Gegenstand besonderer Besprechung in diesem Handbuch sind.

*) Ueber antigene Wirkungen von Neurintuberkulin vgl. Much, Schlaudraff.

Verwiesen sei auf die Angaben Abramows, nach denen auch gelagerte Gemische von Antigen und Antiserum durch Einwirkung von Natronlauge und in bei weitem höherem Grade durch Einwirkung von Säure ihre komplementbindende Fähigkeit verlieren. Was den Einfluß der Reaktion auf die Komplementbindung selbst anlangt, so kann nach Browning & Wilson (Globin und Antiglobin), sowie Abramow (Serumantigen und Antiserum) alkalische Reaktion die Komplementbindung hemmen. Nach Browning & Wilson verstärkt hingegen Säure die Komplementbindung, während nach Abramow geeignete saure Reaktion auch die Wirkung aufheben kann.

Zum Zustandekommen der antikomplementären Wirkung ist ein gewisser Zeitraum erforderlich. Die Reihenfolge der Zusätze ist daher, wie bereits Moreschi, Michaelis & Fleischmann, Browning & Sachs, Liefmann, Rose gezeigt haben, nicht gleichgültig. Es müssen daher erst Antigen, Antiserum und Komplement gemischt werden und bis zum Blutzusatz zur Demonstration maximaler Wirkungen 1—$1^1/_2$ Stunden verstreichen. Nach Amiradzibi & Bächer spielt bei der Schnelligkeit des Zustandekommens der Komplementbindung auch die Avidität der Antikörper eine wesentliche Rolle.

Daß die quantitativen Verhältnisse zwischen Antigen und Antiserum bei der Komplementbindung eine sehr wesentliche Rolle spielen, ist schon erwähnt worden. Sowohl Antigen- als auch Antiserumüberschuß können hemmen. In gewissen Grenzen sinkt andererseits mit einer Erhöhung der einen Komponente der zur Komplementbindung erforderliche Bedarf an der anderen (Fleischmann & Michaelis, Moreschi, Neisser & Sachs, Liefmann, Morgenroth & Stertz, Gay, Dean, Amiradzibi & Baecher u. a.). Bemerkenswert sind in dieser Hinsicht die Versuche von Amiradzibi & Baecher, aus denen sich ergibt, daß bei kurzdauerndem Digerieren vor dem Blutzusatz sich das Optimum der Antiserummenge sehr markant zeigt. Liefmann gelang es nicht, durch nachträglichen Zusatz von Antigenüberschuß die einmal erzielte Komplementbindung wieder aufzuheben.

Ob wirklich ein Antikörperüberschuß immer bei der Aufhebung der Komplementbindung das wesentlichste Moment darstellt, soll dahingestellt bleiben. Es könnte sich einerseits um eine Interferenz hämolytischer Ambozeptoren des Antiserums, dann aber auch um antagonistische Hemmungswirkungen größerer Serummengen im Sinne von Bordet & Gay handeln. Noguchi & Bronfenbrenner beschreiben insbesondere die Hemmung der Komplementbindung durch die Interferenz von inaktiviertem Serum und Eiereiweiß, deuten diese Befunde allerdings in dem Sinne, daß das Bindungsvermögen nicht nur gegenüber dem Komplement, sondern auch gegenüber anderen Eiweißstoffen in Betracht kommt. Liefmann denkt an die Möglichkeit einer Komplementablenkung durch überschüssigen Ambozeptor im Sinne des Neisser-Wechsbergschen Phänomens.

Was die quantitativen Beziehungen zwischen komplementbindendem Komplex und hämolytischem System anlangt, so ist es von vornherein selbstverständlich, daß man zur Erzielung maximaler Wirkungen einen Ueberschuß von Ambozeptor und Komplement vermeiden muß.

Bemerkenswert ist, daß auch für die spezifische Komplementbindung Angaben vorliegen, welche auf die Bedeutung nicht nur des Komplementgehaltes, sondern auch der individuell variierenden Deviabilität der komplettierenden Sera hinweisen, was allerdings bei der Wassermannschen Syphilisreaktion eine größere Rolle zu spielen scheint (vgl. hierzu Browning & M'Kenzie, Browning & Wilson, M. Stern, Noguchi & Bronfenbrenner u. a.).

Es sind nun bei der Hämolyse (vgl. an früherer Stelle) Ambozeptor- und Komplementbedarf in gewissen Grenzen umgekehrt pro-

portional. Wie bereits Morgenroth & Sachs für antikomplementäre Wirkungen im allgemeinen gezeigt haben, ist die antikomplementäre Kraft mehr abhängig von der Ambozeptormenge als von der Komplementmenge. Trotz der Wandlung unserer Auffassung über die antikomplementären Funktionen bestehen diese tatsächlichen Angaben, wie Moreschi gezeigt hat, auch bei Berücksichtigung der komplexen Konstitution der die antikomplementäre Wirkung betreffenden Stoffe zu Recht. Man erhält daher im allgemeinen stärkeres Komplementbindungsvermögen, wenn man zum hämolytischen System geringe Ambozeptormengen wählt, obwohl dadurch große Komplementdosen erforderlich werden.

Meist empfiehlt es sich, Immunambozeptoren und nicht Normalsera zu verwenden, nachdem Uhlenhuth gezeigt hat, daß eigenhemmende Wirkungen, welche die Beurteilung der spezifischen Komplementbindung stören können, bei Verwendung von Immunambozeptoren weniger interferieren.

Ueber die Spezifität der komplementbindenden Antikörper ist im wesentlichen das gleiche zu sagen, wie über die Antikörperspezifität im allgemeinen. Der Spezifitätsbegriff wird natürlich auch hier durch die Rezeptorkonzeption determiniert.

Vergleicht man das Verhalten der komplementbindenden Antikörper in bezug auf die Spezifität mit anderen Antikörperwirkungen, so erscheint sie bei Verwendung tierischer gelöster Antigene als außerordentlich markant; das haben im Anschluß an die Untersuchungen Moreschis insbesondere die Arbeiten von Neisser & Sachs, Wassermann & Schütze, Rickmann, Bauer, Bruck und viele andere erwiesen (demgegenüber müssen wohl frühere Angaben von Schultz & Marx auf Besonderheiten in den Versuchsbedingungen zurückgeführt werden).

Besonders übertrifft die Komplementbindungsmethode in gewisser Hinsicht die Präzipitationsreaktion an Spezifität. Wenn man nämlich mit absteigenden Antigenmengen arbeitet und als „Spezifitätsbreite" dasjenige Multiplum der minimal reagierenden Dosis bezeichnet, welche von einer heterologen Eiweißart zum Zustandekommen der Komplementbindung erforderlich ist, so kann man bei geeigneter Versuchsanordnung sich leicht davon überzeugen, daß die Spezifitätsbreite bei der Komplementbindung erheblich höher ist als bei der Präzipitation. Es soll dabei dahin gestellt bleiben, ob diese größere Spezifität auch auf den Charakter der die Reaktion vermittelnden Antikörper zurückzuführen ist, oder ob dieselbe allein dadurch bedingt wird, daß man bei der Komplementbindung mit erheblich geringeren Antiserummengen arbeiten kann (vgl. auch Neisser & Sachs, Rickmann, Sachs & Bauer, Bauer, Bruck u. a.). Jedenfalls ist die Verwendung minimaler Antiserummengen für die scharfe Differenzierung von Antigenen ein wesentlicher Vorteil, indem dabei auch auf heterologe Antigene wirkende Partialantikörper nach Möglichkeit ausgeschaltet werden.

Andererseits kann sich bei Verwendung größerer Antiserumdosen die Komplementbindung durch ihre große Empfindlichkeit auch gut zum Nachweis von Verwandtschaftsreaktionen resp. von gemeinsamen Partialrezeptoren eignen. Je nach dem Zweck, den man verlangt, wird man also, wie dies Neisser & Sachs ausgeführt haben, die Komplementbindung als Methode entweder sehr empfindlich oder sehr spezifisch gestalten können. Organspezifische Antikörper sind nicht ohne weiteres nachzuweisen (vgl. hierzu Michaelis & Fleischmann, Miller, Schütze u. a.), unter Umständen aber doch differenzierbar, wie bereits Bruck für Blut, Sperma und Eiter angibt. Eine Sonderstellung nimmt bei der Komplementbindung ebenso wie bei der Präzipitation, wie wir durch Untersuchungen von Uhlenhuth & Römer wissen, die Linse ein, deren Rezeptorenapparat eben wesentlich durch organspezifische Strukturen charakterisiert ist. Fleischmann & Davidsohn geben an, daß die durch Immunisieren mit Organzellen erzeugten Antisera bei der Komplementbindung nicht auf homologes Serum wirken (vgl. auch Angaben von Fleischmann über Komplementbindung mit trypsinverdautem Rinderserum).

Differenzen zwischen den bei der Komplementbindung in Reaktion tretenden Antigenen des Blutserums und den hämolysinbindenden Blutkörperchen-

rezeptoren ergaben die Untersuchungen von MUIR & MARTIN. (Die hämolytischen Ambozeptoren können auch aus einem durch Seruminjektion gewonnenen Antiserum durch Blutzellen entfernt werden, ohne daß das Antiserum seine komplementbindende Kraft verliert.) Der Nachweis organspezifischer Strukturen auch an anderen Organen ergibt sich aus den Untersuchungen HALPERNS (cf. daselbst die Literatur) über Komplementbindung durch Antiserum, welches durch Autoimmunisierung mit Organen gewonnen wurde.

Ueber Differenzierung von Milch mittels Komplementbindung, der Milch von Blutserum und der Milcheiweißkörper berichten Arbeiten von BAUER und seinen Mitarbeitern (KOLLMEYER, GRAETZ, BAUEREISEN u. a.), ebenso über die Differenzierung des Fibrinogens von den Eiweißkörpern im Blutplasma (BAUER & ENGEL (Untersuchungen über die Differenzierung des Globins siehe bei BROWNING & WILSON).

Im einzelnen soll an dieser Stelle auf die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten nicht eingegangen werden, es sei in dieser Hinsicht auf das Kapitel über spezifische Diagnostik des 3. Bandes verwiesen, wo auch die Technik und Methodik der Komplementbindungsmethode eingehend besprochen werden.

Für die Spezifität der gegen bakterielle Antigene gerichteten Antisera gelten grundsätzlich dieselben Gesetze. Tatsächlich hat sich auch die Spezifität der Reaktion bereits aus den Untersuchungen von BORDET & GENGOU, WASSERMANN & BRUCK, KOLLE & WASSERMANN, KRUMBEIN & SCHATILOFF u. a. ergeben. Was die Beziehungen der Spezifität von Komplementbindung und anderen Antikörperreaktionen anlangt, so ist von manchen Autoren angegeben worden, daß die Spezifität der komplementbindenden Antikörper diejenige anderer Antikörper nicht erreicht (NEUFELD & HAENDEL, HAENDEL, BALLNER & REIBMAYER, SCHÜTZE, EYSBROEK, RUFFER und andere). Es kommt hierbei offenbar sehr wesentlich auf die quantitative Gestaltung der Versuchsanordnung an, die für den speziellen Fall gesondert zu erproben ist. Es ist dabei durchaus die Möglichkeit gegeben, daß in gewissen Fällen gemeinsame Partialrezeptoren sich in feinerer Weise nachweisen lassen, als bei Verwendung anderer Immunitätsreaktionen. Man muß dann durch Herabminderung der Bakterien- oder der Antiserummengen zu einer größeren Spezifität zu gelangen suchen. Bei quantitativer Gestaltung der Methodik gelingt es jedenfalls auch bei der Komplementbindung mit bakteriellen Antigenen sowohl zu strenger Differenzierung, als auch zur Demonstration von Verwandtschaftsreaktionen zu gelangen. Als Beispiele derartiger Feststellungen seien die Arbeiten von ALTMANN & SCHULTZ, DEAN und anderen genannt. Im einzelnen muß hier auf die die Infektionserreger im besonderen behandelnden Kapitel verwiesen werden (vgl. auch das Kapitel über spezifische Diagnostik im 3. Bande).

Die Komplementbindung tritt ebenso wie im Reagenzglas auch in vivo auf, wenn Antigen und Antikörper zusammentreffen, wie das bereits die Untersuchungen von MORESCHI, PFEIFFER & MORESCHI gezeigt haben. Zahlreiche Beobachtungen über den Vorgang in dieser Hinsicht sind durch die Arbeiten über Anaphylaxie ermittelt worden, auf die aber an dieser Stelle nicht eingegangen werden kann.

Verwiesen sei in diesem Zusammenhang auf die bekannten Versuche WASSERMANNS, durch die Injektion antikomplementär wirkender Sera und den hierdurch bedingten Komplementverbrauch die Resistenz gegenüber gewissen Infektionen zu brechen.

Wenn wir das Tatsachenmaterial über Komplementbindung zusammenfassen, so scheint uns auf Grund der vorangehenden Ausführungen nichts im Wege zu stehen, die die Komplementbindung vermittelnden Antikörper zu den Ambozeptoren, also den Rezeptoren 3. Ordnung im Sinne EHRLICHS, zu rechnen. Es soll dabei die Frage nicht näher berührt werden, ob es sich bei den verschiedenen Erscheinungsformen, unter denen die Antikörper mit den Antigenen reagieren, um einen einheitlichen Antikörper handelt oder nicht. In diesem Sinne ist es auch nicht von besonderer Bedeutung, ob der die Komplementbindung und Präzipitation bewirkende Antikörper ein einheitliches

Gebilde ist, der die verschiedenen Wirkungen durch verschiedene funktionelle Gruppen oder je nach Beschaffenheit des Antigens, auf das er wirkt, ausüben kann. Jedenfalls aber müssen, wie noch einmal wiederholt sei, makroskopisch sichtbare Präzipitation und Komplementbindung in funktioneller Hinsicht voneinander unterschieden werden.

Verwiesen sei auch in diesem Zusammenhang auf das von NICOLLE auf Grund seiner in Gemeinschaft mit POZERSKI & ABT ausgeführten Untersuchungen aufgestellte System der Antikörper, welches in der Differenzierung zweier Antikörpertypen, und zwar der Koaguline und der Lysine besteht. Zu den Koagulinen gehören nach NICOLLE die Agglutinine und Präzipitine, zu den Lysinen die lytischen Ambozeptoren und die komplementbindenden Antikörper. NICOLLE schreibt auch den komplementbindenden Antikörpern, wenn auch eine Einwirkung in vitro nicht deutlich wahrzunehmen ist, eine lytische Funktion zu, die sich in dem Freiwerden von Endotoxinen dokumentieren soll. In der Wirkung der lytischen komplementbindenden Antikörper erblickt NICOLLE auch die Ursache für die Erscheinungen der Anaphylaxie (vgl. hierzu auch das Kapitel über Anaphylaxie, insbesondere die Arbeiten von FRIEDBERGER). Auch bei gegenüber Toxinen überempfindlichen Tieren will NICOLLE den Nachweis von komplementbindenden Antikörpern geführt haben; ebenso beschreibt ARMAND-DELILLE die Demonstration von Komplementbindung beim Zusammenwirken von Toxinen und ihren spezifischen Antiseris, besonders solchen, deren Träger Zeichen von Anaphylaxie dargeboten haben (vgl. jedoch die negativen Ergebnisse von SCHÜRMANN & SONNTAG bei Komplementbindungsversuchen mit spezifischen antitoxischen Antiseris).

Wenn nun die durch das spezifische Zusammenwirken von Antigen und Antikörper bedingte Komplementbindung in bekannten Antikörperwirkungen und insbesondere in der Ambozeptorfunktion ihr Analogon findet, so wird das Verständnis nicht unerheblich dadurch erschwert, daß das gleiche Phänomen der Komplementbindung auch durch das Zusammenwirken zweier Komponenten erzielt werden kann, die keineswegs im Verhältnis von Antigen und Antikörper zueinander stehen. Tatsächlich sind ja eine Reihe derartiger Erscheinungen bekannt.

So sei hier auf die Versuche SELIGMANNS verwiesen, nach denen es auch ohne Präzipitatbildung durch das Zusammenwirken zweier Chemikalien gelingt, die Komplementwirkung aufzuheben, und in gewissem Sinne gehören auch hierher die antikomplementären Wirkungen durch chemische Niederschläge etc. (vgl. hierzu besonders LANDSTEINER & STANKOVIC, HAILER u. a.), bei denen der Komplementschwund auf physikalische Adsorptionsphänomene wohl zurückgeführt werden muß. An erster Stelle aber sind die Komplementbindungserscheinungen zu erwähnen, welche durch das Zusammenwirken von Blutserum und solchen Agentien bedingt werden, denen ein Antigencharakter nicht ohne weiteres zugesprochen werden kann. Wir müssen zwar den in theoretischer und praktischer Hinsicht bedeutsamsten Typ, die Serodiagnostik der Syphilis mittels WASSERMANNscher Reaktion, an dieser Stelle von der Besprechung ausschalten, möchten aber doch gerade in diesem Zusammenhange darauf hinweisen, daß nach zahlreichen Erfahrungen weitgehende Analogien sowohl in dem Verhalten der Komponenten als auch in bezug auf die Form ihres Zusammenwirkens bei der spezifischen Komplementbindung und bei der WASSERMANNschen Reaktion unverkennbar sind.

Die Interferenz nichtspezifischer Komplementbindungsvorgänge kann unter Umständen spezifische Antikörper vortäuschen, und ihre Kenntnis ist daher nicht nur von theoretischer, sondern auch von methodologischer Bedeutung. Insbesondere ist beim Nachweis von Antikörpern im menschlichen Blutserum die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß ein Vorgang im Sinne der WASSERMANNschen Syphilisreaktion interferiert.

Die zur Serodiagnostik der Syphilis erforderlichen Lipoide sind ja in vielen als Antigen fungierenden Extrakten vorhanden, und daß man in der Tat auch durch das Zusammenwirken von Bakterienextrakten mit Syphilitikerserum Komplementbindung erhalten kann, haben die Untersuchungen von G. MEIER (vgl. auch PORGES & MEIER), sowie SCHATILOFF & ISABOLINSKI gezeigt. Wir wissen ferner seit den Untersuchungen von SACHS & ALTMANN, daß bei Verwendung aktiven Serums sogar auch nichtsyphilitische Menschensera mit alkoholischen Extrakten Komplementbindung ergeben können, und man darf daher annehmen, daß unter Umständen eine Abnahme der Komplementbindung beim Erhitzen des Antiserums durch eine Eliminierung unspezifischer Hemmungsphänomene bedingt sein kann. Es scheint demnach durchaus denkbar, daß inaktivierte Antisera eine größere Spezifität der Wirkung bei der Komplementbindung dokumentieren als aktive. So berichtet auch NOGUCHI über unspezifische Reaktionen beim Zusammenwirken aktiver menschlicher Blutsera mit Tuberkulin, Pepton, Albumosen, Glykogen, Extrakten aus Bakterien und Organen, während diese Reaktionen beim Inaktivieren der Sera schwinden. NOGUCHI fordert daher im Interesse der Spezifität die Verwendung inaktivierter Sera für die Komplementbindung (vgl. hierzu auch MORGENROTH & RABINOWITSCH, MÜLLER & SUESS, SCHULTZ). Unter gleichen Gesichtspunkten sind offenbar auch die thermolabilen Peptonambozeptoren FUKUHARAS zu betrachten. Vgl. auch Angaben über unspezifische Bindung mit Tetanus-, Diphtherie- und Tuberkulosesera bei SCHÜRMANN & SONNTAG.

Wenn man auch bei der WASSERMANNschen Reaktion eine Beteiligung von spezifischen Antigenen nicht ganz ausschließen will, so ergeben sich doch zum mindesten für die große Reihe auch mit reinen Lipoidlösungen positiv reagierender Sera keine zwingenden Anhaltspunkte für die Interferenz spezifischer Antikörperreaktionen. Trotzdem ist es bei den mannigfachen Analogien verlockend, beide Erscheinungsformen in letzter Hinsicht auf einheitliche Ursachen zurückzuführen. FRIEDEMANN glaubt ja in der Tat, in der antikomplementären Globulinwirkung hier das gemeinsame Band gefunden zu haben.

Auf Grund der physikalischen Betrachtungsweise hat man versucht, die antikomplementären Wirkungen im allgemeinen auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen, wie das besonders die Arbeiten von LANDSTEINER, SELIGMANN u. a. erstreben. Auch WASSERMANN & CITRON haben die Möglichkeit diskutiert, daß die Veränderung der physikalisch-chemischen Beschaffenheit eines Moleküls durch den Eintritt von anderen Substanzen in dieses die Ursache der Komplementbindung ist. Trotzdem handelt es sich aber bei einem derartigen Erklärungsversuch auch nur um die letzte Stufe des Prozesses. Als wesentliches Moment erscheint immerhin die Tatsache, daß die spezifischen Antigen-Antikörperreaktionen und nichtspezifisches Zusammenwirken zweier Komponenten das gleiche Resultat ergeben.

Wenn man den physikalischen Zustand verantwortlich machen will, kann man daher vielleicht in der Funktion des Extraktes bei der WASSERMANNschen Reaktion bereits das Analogon der durch das Zusammenwirken von Antigen und Antikörper resultierenden Funktionsfähigkeit vermuten, und das Syphilitikerserum könnte dann normalen Bestandteilen des Antiserums entsprechen, nur wäre es eben von dem normalen Serum dadurch differenziert, daß es bereits durch erheblich geringgradigere Einflüsse noch mit dem Ausdruck der Komplementbindung reagiert.

So harren, gerade wenn man bestrebt ist, die mannigfachen Erscheinungsformen einer einheitlichen Betrachtung zu unterziehen, noch zahlreiche Fragen aus dem Gebiete der Komplementbindung trotz der ausgiebigen Bearbeitung, welche dieses Kapitel in den letzten Jahren erfahren hat, ihrer Lösung.

Anhang.

Cytotoxische Antikörper.

Im Verlauf der vorangehenden Darstellung ist bereits mehrfach berührt worden, daß die Serumwirkungen nicht allein gegen Blutkörperchen und Bakterien, sondern auch gegen andere Zelltypen gerichtet sein können. Tatsächlich entstehen gleichsinnig wirkende Antikörper (Ambozeptoren, Agglutinine) auch bei Einführung der verschiedenartigsten Organzellen in den fremdartigen Organismus, und man bezeichnet ihre Gesamtheit in der Regel, dem Vorgang METSCHNIKOFFS folgend, als „Cytotoxine"*) Direkt wahrnehmbar sind die Cytotoxinwirkungen naturgemäß nur bei solchen Zellarten, welche, ebenso wie die Blutkörperchen, sinnfällige Veränderungen leicht erkennen lassen. Es kommen dabei wesentlich in Betracht die Cytotoxine gegen Flimmerepithelzellen (v. DUNGERN), gegen Spermatozoen (LANDSTEINER, METSCHNIKOFF, MOXTER, LONDON u. a.), gegen Leukocyten (METSCHNIKOFF), gegen Corpus-luteum-Zellen (LICHTWITZ).

In anderen Fällen muß man sich mit den indirekten Methoden des Antikörpernachweises begnügen. Dafür kommen an erster Stelle die Komplementbindungsmethode, die jedoch nur dem Antikörpernachweis, nicht der Analyse der Toxinwirkung gelten kann, in Betracht (vgl. das vorangehende Kapitel, sowie den 3. Band), ferner die sog. bioskopischen Methoden (vergleiche Band 3)**).

Ueber Beobachtung von Cytotoxinwirkungen durch Prüfung auf elektrische Erregbarkeit berichtet BAYER. Die Kulturen lebender Gewebe haben zum Nachweis von Cytotoxinwirkungen HADDA & ROSENTHAL benutzt (cf. auch CHANDIER FOOT und LAMBERT & HANES).

Zahlreiche Arbeiten über Cytotoxine***) suchten einerseits durch spezifische Einwirkung auf bestimmte Zellterritorien oder Organe zur experimentellen Erzeugung und Analyse von Organerkrankungen zu gelangen und galten andererseits einen Einblick in die Pathogenese von gewissen Krankheiten zu gewinnen. Es handelt sich dabei insbesondere um die Frage, ob durch Cytotoxinbildung und Wirkung infolge von Zellzerfall ein Circulus vitiosus entstehen könnte, der zur Schädigung des Organs führt. Die experimentellen Ergebnisse sind im allgemeinen nicht leicht zu beurteilen, weil die Mehrheit der Cytotoxine keineswegs streng organspezifisch wirkt, vielmehr ein weitgehendes Uebergreifen der Rezeptoren zwischen den Geweben einer Tierart statt hat. Für die Frage der Pathogenese von Krankheiten ist es zudem an erster Stelle maßgebend, ob die Möglichkeit einer Autoantikörperbildung gegeben ist. Manche Organeiweiße wie die Linse (UHLENHUTH, RÖMER) und die Geschlechtszellen †) (METALLNIKOFF, ADLER, DUNBAR u. a.) sind allerdings in ihrer Antigenfunktion hochgradig organspezifisch charakterisiert ††). Bei den anderen Organen kann man nur von einer mehr oder weniger partiellen Organspezifität sprechen (vgl. insbesondere die neueren Arbeiten von v. DUNGERN & HIRSCHFELD, HALPERN etc.).

Dabei ist es aber denkbar, daß ein geringer Teil organspezifischer Partialrezeptoren zu Autoimmunisierungsprozessen hinreicht. v. DUNGERN & HIRSCHFELD sehen als Vorbedingung für die Möglichkeit einer Autoantikörperbildung an, daß die Antigene blutfremd sind. Damit wären allerdings die Bedingungen für die Entstehung von Autocytotoxinen durch Organrezeptoren eher gegeben, als durch die Rezeptoren des Blutes. Trotzdem fehlt es bisher für die Annahme, daß ein durch Autocytotoxinbildung veranlaßter Circulus vitiosus zu Organerkrankungen führen könnte, an hinreichenden experimentellen Belegen.

*) Je nach den Zellarten, gegen welche die Cytotoxinwirkungen gerichtet sind, spricht man von Epitheliotoxin, Spermotoxin, Leukotoxin, Hepatotoxin, Nephrotoxin, Neurotoxin etc.

**) Agglutininwirkungen kann man immerhin auch an Organzellemulsionen beobachten, wie das MICHAELIS & STEINDORFF für das Ricin gezeigt haben.

***) Daß auch normales Blutserum ebenso wie die Blutkörperchen auch andere tierische Zellen (Leukocyten) schädigen kann, hat bereits BUCHENER beobachtet. Ueber cytotoxische Normalserumwirkungen vgl. ferner die Arbeiten von LONDON, SACHS, FLEXNER & NOGUCHI, NOGUCHI, HESS & RÖMER u. a.

†) Dementsprechend können auch im Normalserum Autospermotoxine nachgewiesen werden (LONDON); vgl. auch HESS & RÖMER.

††) Verwiesen sei auf die Versuche v. DUNGERNS, nach denen Eierimmunsera auch auf die Spermatozoen der gleichen Art wirken (Asterias etc.).

Zu rechnen ist immerhin mit der Möglichkeit, daß unter dem Einfluß pathologischer Prozesse Veränderungen eintreten, die erst die Bedingungen zu einer wesentlichen Autoantikörperbildung schaffen. Im einzelnen soll auf die große vorliegende Literatur nicht eingegangen werden; es mag genügen, noch auf die Arbeiten und zusammenfassenden Uebersichten von LONDON, METSCHNIKOFF, WEICHARDT, FLEXNER, LÜDKE, RÖMER, SACHS, SATA, SOBERNHEIM, THÉOHARI & BABÈS, FLEISCHMANN & DAVIDSOHN, CENTANNI, FIESSINGER, VAN CALCAR, JOANNOVICS, LANDSTEINER, KAPSENBERG u. a. zu verweisen.

In ihrem Wirkungsmechanismus stimmen die cytotoxischen Sera mit den hämolytischen und bakteriolytischen prinzipiell überein (vgl. die zitierten Arbeiten). Bezüglich der Beziehungen der Cytotoxine zu der Carcinomforschung sei auf das letzteres Gebiet behandelnde Kapitel dieses Handbuchs verwiesen.

Von dem Gedanken ausgehend, daß die in größeren Mengen cytotoxisch oder hämolytisch wirkenden Sera in geringen Dosen einen stimulierenden Reiz auf die betreffenden Organe ausüben müßten, hat METSCHNIKOFF auf die Möglichkeit hingewiesen, Cytotoxine therapeutisch als Zellstimulantien zu verwenden (cf. auch M. JACOBY, KAPSENBERG). Von CANTACUZÈNE wurde über eine stimulierende Wirkung von hämolytischem Serum auf das hämatopoetische System berichtet, von METSCHNIKOFF & BESREDKA über günstige Erfolge von Leukotoxininjektionen bei Leprakranken.

Literatur.

I. Zusammenfassende Darstellungen.

[1] ARMAND-DELILLE, P. F., Anticorps, antigènes et déviation du complément. L'oeuvre médico-chirugical, Nr. 55. Paris, Masson & Co., **1909**.

[2] — Technique du dosage par la methode de déviation du complément. Paris, Masson, **1911**.

[1] ARRHENIUS, S., Immunochemie. Leipzig, Akad. Verl., **1907**.

[2] — Immunochemie. Asher-Spiros Ergebnisse der Physiologie, 7. Jahrg. Wiesbaden **1908**.

ASCHOFF, L., Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena, G. Fischer, **1905**.

ASCOLI, A., Grundriß der Serologie. Wien und Leipzig, **1912**.

BANG, J., Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden, Bergmann, **1911**.

BORDET, La fixation de l'alexine et sa signification pour l'immunité. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., II. Teil, Ref., Bd. I, S. 1, **1909**.

BRUCK, C., Wesen, Bedeutung und experimentelle Stützen der Ehrlichschen Seitenkettentheorie. Moderne ärztliche Bibliothek, H. 25. Berlin **1905**.

[1] CITRON, J., Die Technik der Bordet-Gengouschen Komplementbindungsmethode in ihrer Verwertung zur Diagnostik der Infektionskrankheiten etc. KRAUS-LEVADITIS Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsf., Bd. 2. Jena **1909**. (Vgl. auch Artikel Komplementbindung in EULENBURGS Real-Enzyklopädie der ges. Heilkunde, 4. Aufl.)

[2] — Die Methoden der Immunodiagnostik und Immunotherapie und ihre praktische Verwertung. Leipzig, Thieme, **1910**. (Cf. auch BRUGSCH-SCHITTENHELMS Lehrbuch klin. Untersuchungsmethoden. Berlin **1908**.

DEUTSCH, L., & FEISTMANTEL, C., Die Impfstoffe und Sera. Leipzig **1903**.

DIEUDONNÉ, A., Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 7. Aufl., Leipzig **1911**.

v. DUNGERN, E., Die Antikörper. Jena **1903**.

[1] EHRLICH, P., On immunity with special reference to cell-life. Croonian lecture. Proc. of the Royal soc., Vol. 66, **1901**.

[2] — Schlußbetrachtungen. NOTHNAGEL, Spezielle Pathol. u. Ther., Bd. 8, **1901**.

[3] — Die Schutzstoffe des Blutes. Deutsche med. Wochenschr., **1901**.

[4] — On immunity with special reference to the relations existing between the distribution and the action of antigens. The Harben lectures for 1907. London **1908**.

[5] — Ueber Antigene und Antikörper. KRAUS-LEVADITIS Handb. der Techn. u. Method. d. Immunitätsf., Bd. 1. Jena **1908**.

[6] — Ueber Partialfunktionen der Zelle. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 5.

EHRLICH, P., & MORGENROTH, J., Wirkung und Entstehung der aktiven Stoffe im Serum nach der Seitenkettentheorie. Dieses Handbuch, 1. Aufl., Bd. 4. Jena **1904**.

Friedemann, U., Taschenbuch der Immunitätslehre. Leipzig **1910**.
Jacoby, M., Immunität und Disposition und ihre experimentellen Grundlagen. Wiesbaden **1906**.
Kolle, W., & Hetsch, H., Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten, 3. Aufl. Berlin und Wien **1911**.
[1] Landsteiner, K., Hämagglutination und Hämolyse. Oppenheimers Handb. der Biochemie, Bd. 2, **1909**.
[2] — Immunität gegen Körperzellen und Neubildungen (Cytotoxine). Ebenda, Bd. 2, **1909**.
[3] — Wirken Lipoide als Antigene? Weichardts Jahresber., d. Immunitätsf., Bd. 6, 1910. Stuttgart **1911**.
Levaditi, C., La nutrition dans ses rapports avec l'immunité Paris **1904**.
v. Liebermann, L., & v. Fenyvessy, B., Ueber Serumhämolyse. Weichardts Jahresber. d. Immunitätsf., Bd. 7, 1911. Stuttgart **1912**.
London, E. S., Der gegenwärtige Stand der Lehre von den Cytolysinen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 32, **1912**.
[1] Lüdke, H., Ueber Cytotoxine. Münch. med. Wochenschr., **1905**.
[2] — Die Bedeutung der Immunitätsforschung für die innere Klinik. Jahresber. d. Immunitätsf., 1909. Stuttgart **1910**.
[3] — Die klinische Verwertung der Agglutination und Komplementbindung. Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsf., 1. Ergänzungsband. Jena **1911**.
Madsen, Th., Allgemeines über bakterielle Antigene — Toxine. Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsf., Bd. 1. Jena **1908**.
Meier, G., Die Komplementbindung mit besonderer Berücksichtigung ihrer praktischen Anwendung. Jahresber. d. Immunitätsf., Bd. 4, 1908 und Bd. 5, 1909. Stuttgart **1909** und **1910**.
[1] Metschnikoff, E., Les toxines des cellules (Cytotoxines). Arch. russes de pathol., **1899**.
[2] — Les cytotoxines. Revue générale des sciences, **1901**.
[3] — L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris **1901**. Deutsche Uebersetzung. Jena, G. Fischer, **1902**.
Michaelis, L., Die Bedeutung der Präzipitine, Hämolysine und Cytotoxine für die Klinik. Deutsche Klinik, Bd. 11. Berlin und Wien **1905**.
Morgenroth, J., Methodik der Hämolysinuntersuchung. In P. Ehrlichs Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsf. Berlin **1904**.
[1] Much, H., Immunität, Tatsachen und Aussichten. Würzburger Abhandl., Bd. 9. Würzburg **1909**.
[2] — Die Immunitätswissenschaft. Würzburg **1911**.
[1] Müller, P. Th., Vorlesungen über Infektion und Immunität, 4. Aufl. Jena **1912**.
[2] — Technik der serodiagnostischen Methoden. 3. Aufl. Jena **1911**.
[3] — Ueber Avidität und Aviditätsbestimmung bei Antikörpern. Handb. der Techn. u. Methodik d. Immunitätsf., 1. Ergänzungsband. Jena **1911**.
Nolf, P., Hémolyse. Diction. de physiol. (Richet). Paris **1908**.
Raubitschek, H., Die Hämagglutination. Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., **1910**.
Ricketts, H. Th., Infection, immunity and serum therapy. Chicago **1906**.
Römer, P., Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie und ihre Bedeutung für die medizinischen Wissenschaften. Wien **1904**.
Rössle, R., Fortschritte der Cytotoxinforschung. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der pathol. Anatomie, 13. Jahrg. Wiesbaden, Bergmann, **1910**.
[1] Sachs, H., Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. Ebenda, 7. Jahrg. Wiesbaden, Bergmann, **1902**.
[2] — Die Cytotoxine des Blutserums. Biochem. Centralbl., Bd. 1, **1903**.
[3] — Die Hämolysine und die cytotoxischen Sera. Lubarsch-Ostertags Ergebn. der pathol. Anatomie, 11. Jahrg., Wiesbaden, Bergmann, **1907**.
[4] — Antigene tierischen Ursprungs. Handb. d. Techn. u. Methodik d. Immunitätsf., Bd. 1. Jena **1908**.
[5] — Hämolysine und Cytotoxine des Blutserums. Ebenda, Bd. 2. Jena **1909**.
Sachs, H., & Altmann, K., Komplementbindung. Dieses Handbuch, 2. Ergänzungsband zur 1. Aufl. Jena **1909**.
Schatiloff, P., Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie. Jena, Fischer, **1908**.
Sobernheim, G., Die Lehre von der Immunität und von den natürlichen Schutzvorrichtungen des Organismus. Krehl-Marchands Handbuch d. allgem. Pathol., Bd. 1, Leipzig **1908**.

UHLENHUTH, P., & WEIDANZ, O., Technik und Methodik des biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahrens. (Prakt. Anleitung zur Ausführung desselben.) Handb. d. Techn. u. Methodik der Immunitätsf., Bd. 2. Jena, Fischer, **1909**.

VAUGHAN, V. C., & NOVY, F. G., Cellular toxins or the chemical factors in the causation of disease. Philadelphia und New York **1902**.

v. WASSERMANN, A., (J. LEUCHS & M. WASSERMANN), Hämolysine, Cytotoxine und Präzipitine. Leipzig, Barth, **1910**.

WEIL, E., Die Komplementbindung und ihre praktische Verwertbarkeit. Fol. hämatol., 4. Jahrg., **1907**.

II. Gesammelte Arbeiten.

BORDET, J. (F. P. GAY), Studies in immunity. New York, **1909**.

CAMUS, L., & GLEY, E., Recherches sur l'action physiologique des ichthyotoxines. Paris **1912**.

EHRLICH, P., Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin **1904**.

— Studies in immunity. 2. Aufl. New York **1910**.

MUIR, R., Studies on immunity. London **1909**.

III. Originalarbeiten *).

ABBOT, A. C., & BERGEY, C. Bakt., Bd. 32, **1904**.

ABRAMOW, S., Z. f. I., Bd. 8, 145, **1910**.

ADDIS, T., Journ. infect. diseases, T. 10, 200, **1912**.

ADLER, H., Z. f. I., Bd. 3, 447, **1909**.

AGAZZI, B., Berl. k. W., **1910**, Nr. 31 (cf. auch Rif. med., 1910, Nr. 22).

ALESSANDRI, R., Assoziazione fra i cultori delle scienze mediche in Roma, **1910**.

[1] ALTMANN, K., C. Bakt., Bd. 54, 174, **1910**.

[2] — Z. f. I., Bd. 8, 24, **1910**.

[3] — Z. f. I., Bd. 13, 219, **1912**.

ALTMANN K., & SCHULTZ, J. H., Z. f. I., Bd. 3, 98, **1909**.

ALTMANN, K., & ZIMMERN, F., Arch. f. Dermatol., Bd. 111, 837, **1912**.

AMAKO, T., Z. f. I., Bd. 8, 168, **1910**.

AMIRADZIBI, S., Z. f. I., Bd. 6, 338, **1910**.

AMIRADZIBI, S., & BÄCHER, ST., Z. f. I., Bd. 6, 311, **1910**.

[1] ANDREJEW, P., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt., Bd. 33, 84, **1909**.

[2] — Ebenda, Bd. 33, 377, **1910**.

ANGERER, C., Z. f. I., Bd. 4, 243, **1909**.

AOKI, Z. f. I., Bd. 13, 192, **1912**.

ARMAND-DELILLE, P. F., Soc. Biol., T. 65, 417, **1908**.

ARMAND-DELILLE, P. F., & LAUNOY, L., Ann. Inst. Pasteur, T. 25, 222, **1911**: cf. auch Soc. Biol., T. 69, 40, **1910**.

ARONSOHN, E., & CITRON, J., Z. f. exp. Pathol. u. Ther., Bd. 8, **1910**.

[1] ARRHENIUS, S., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 20, **1904**.

[2] — Boltzmann-Festschrift, **1904**.

[3] — Zeitschr. f. Elektrochemie, 10. Jahrg., **1904**.

[4] — Bull. de l'Inst. Pasteur, T. 2, **1904**.

[5] — Meddelanden fran K. Vetenskapsakademiens Nobelinstitut, Bd. 1, Nr. 10, **1908**, und Bioch. Z., Bd. 11, **1908**.

[6] — Ebenda, Bd. 1, Nr. 13, **1909**.

ARRHENIUS, S., & MADSEN, TH., Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. 44, **1903**.

[1] ASCHENHEIM, E., C. Bakt., Bd. 49, 124, **1909**.

[2] — Ebenda, Bd. 52, 424, **1909**.

*) Oft zitierte Zeitschriften sind folgendermaßen abgekürzt:

Berl. k. W.: Berliner klinische Wochenschrift,
Bioch. Z.: Biochemische Zeitschrift,
C. Bakt.: Centralbl. für Bakteriologie, 1. Abteilung, Originale,
D. m. W.: Deutsche medizinische Wochenschrift,
M. m. W.: Münchener medizinische Wochenschrift,
Soc. Biol.: Comptes rendus de la société de Biologie,
Wien. k. W.: Wiener klinische Wochenschrift,
Z. f. I.: Zeitschrift für Immunitätsforschung, Originale.

Ascoli, G., D. m. W., **1902**, Nr. 41.
Ascoli, M., M. m. W., **1901**.
Ascoli, M., & Riva, A., Ebenda, **1901**.
Axamit, O., C. Bakt., Bd. 42, **1906**.
Babes, V., Z. f. I., Bd. 7, 578, **1910**.
[1] Bail, O., Arch. f. Hyg., Bd. 35, **1899**.
[2] — Arch. f. Hyg., Bd. 42, **1902**.
[3] — D. m. W., **1905**, Nr. 45.
[4] — C. Bakt., Bd. 51, 170, **1909**.
[1] Bail, O., & Suzuki, S., Z. f. I., Bd. 8, 592, **1911**.
[2] — — Ebenda, Bd. 9, 42, **1911**.
Bail, O., & Tsuda, K., Wien. k. W., **1908**, Nr. 51; C. Bakt., Bd. 48, **1908**; Z. f. I., Bd. 1, **1909**.
Bailey, C. H., Journ. exp. med., Vol. 15, 470, **1912**.
Ballner, F., & Reibmayr, Arch. f. Hyg., Bd. 64; M. m. W., **1907**, Nr. 13.
Bang, J., Bioch. Z., Bd. 16, 255, **1909**.
[1] Bang, J., & Forssman, J., C. Bakt., Bd. 40, **1905**.
[2] — — Hofmeisters Beiträge zur chemischen Phys. und Path., Bd. 8, **1906**.
[3] — — M. m. W., **1909**, Nr. 35.
[4] — — Ebenda, **1910**, Nr. 16.
Barikine, W., C. Bakt., Bd. 56, 150, **1910**.
Baroni, V., & Jonesco-Mihaiesti, C., Soc. Biol., T. 68, 393, **1910**.
Barratt, J. O., Journ. pathol. and bact., Vol. 16, 364, **1912**.
Barratt, J. O., & Yorke, W., Z. f. I., Bd. 12, 33, **1912**.
Bass, C. C., Journ. of the Americ. med. assoc., Vol. 57, Nr. 19, **1911**.
Battelli, F., Soc. Biol., T. 56, 199 et 848, **1904**.
[1] Bauer, J., Berl. k. W., **1906**, Nr. 22.
[2] — Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exper. Therap. zu Frankfurt a. M., Jena **1907**, Heft 3.
[3] — M. m. W., **1908**, Nr. 16.
[4] — Bioch. Z., Bd. 10, **1908**.
[5] — D. m. W., **1909**, Nr. 10.
[6] — Ebenda, **1909**, Nr. 38.
[7] — Z. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 7, 417, **1909**.
[8] — Bioch. Z., Bd. 29, 488, **1910**.
[9] — Berl. k. W., **1910**, Nr. 18.
[10] — Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 5.
[1] Bauer, J., & Engel, St., Bioch. Z., Bd. 31, 46, **1911**.
[2] — — Ebenda, Bd. 42, 399, **1912**.
Bauer, J., & Neumark, K., Arch. f. Kinderheilk., Bd. 53, 101, **1910**.
Bauer, J., & Sassenhagen, Med. Klin., **1909**, Nr. 51.
Bauer, R., & Hirsch, A., Wien. k. W., **1912**, Nr. 4.
Bauereisen, A., Z. f. I., Bd. 10, 306, **1911**.
[1] v. Baumgarten, P., Berl. k. W., **1901**.
[2] — Ebenda, **1902**.
[3] — Zikels osmologische Path. u. Ther., **1905**.
[4] — Ebenda, **1905**.
[5] — Arb. a. d. pathol. Inst. zu Tübingen, Bd. 5, Heft 2, **1905**.
[6] — Bioch. Z., Bd. 11, **1908**.
[1] Bayer, G., C. Bakt., Bd. 45, **1907**.
[2] — Bioch. Z., Bd. 9, 58 und Bd. 13, 234, **1908**.
Beaujard, E., & Henri, V., Soc. Biol., T. 61, 573, **1906**.
Bechhold, H., Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. 48, **1904**.
Belfanti, S., & Carbone, T., Giorn. della R. acad. di med. di Torino, **1898**.
Bellei, G., M. m. W., **1904**, Nr. 4.
Benedetti, A., Policlinico, **1907**.
Bentivenga & Carini, Lo Sperimentale, Vol. 54, **1900**.
[1] Bergel, S., D. m. W., **1908**, Nr. 9.
[2] — D. Arch. f. klin. Med., Bd. 106, 147, **1912** (cfr. auch M. m. W., 1912, Nr. 12).
[3] — Z. f. I., Bd. 14, 255, **1912**.
van den Bergh, H., Berl. k. W., **1909**, S. 1251 und 1609.
v. Bergmann, G., & Keuthe, W., Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 3, **1906**.
v. Bergmann, G., & Salvini, E., Ebenda, Bd. 4, **1907**.
Bernstein, E. P., & Kaliski, D. J., Z. f. I., Bd. 13, 490, **1912**.

[1] Bertarelli, E., C. Bakt., Bd. 39, 285, **1905**.
[2] — Ebenda, Bd. 41, 767, **1906**.
de Besche, A., & Kon, Z. f. Hyg., Bd. 62, **1909**.
[1] Besredka, A., Ann. Inst. Pasteur, T. 14, **1900**.
[2] — Ebenda, T. 15, **1901**.
Bessau, G., & Paetsch, B., C. Bakt., Bd. 63, 67, **1912**.
Biagi, Sperimentale, **1907**, S. 295.
Bierry & Pettit, Soc. Biol., **1904**, S. 56.
Bonhoff, H., & Tsuzuki, M., Z. f. I., Bd. 4, 180, **1910**.
[1] Bordet, J., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 12, **1898**.
[2] — Ebenda, T. 13, **1899**.
[3] — Ebenda, T. 13, **1899**.
[4] — Ebenda, T. 14, **1900**.
[5] — Ebenda, T. 15, **1901**.
[6] — Compt. rend. du 13. Congr. intern. d'hyg. et de démographie. Brüssel **1903**.
[7] — Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 18, **1904**.
[8] — Berl. k. W., **1906**, Nr. 1.
[9] — Z. f. I., Bd. 12, 601, **1912**.
[1] Bordet, J., & Gay, F. P., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 20, **1906**.
[2] — — Ebenda, T. 22, Nr. 8, **1908**.
[1] Bordet, J., & Gengou, O., Ebenda, T. 15, **1901**.
[2] — — Compt. rend. acad. scienc., **1903**.
[3] — — C. Bakt., Bd. 58, 330, **1911**.
Bordet, J., & Streng, O., Ebenda, Bd. 49, 260, **1909**.
Brand, E., Berl. k. W., **1907**, Nr. 34.
Brauer, A., M. m. W., **1911**, Nr. 20.
Braun, H., Bioch. Z., Bd. 31, 65, **1911**.
Braun, H., & Husler, J., D. m. W., **1912**, Nr. 25.
[1] Brezina, E., Wien. k. W., **1905**, Nr. 35.
[2] — M. m. W., **1907**, Nr. 28.
Brockmann, H., Z. f. I., Bd. 9, 87, **1911**.
[1] Bronfenbrenner, J., & Noguchi, H., Journ. of exper. med. Vol. 15, 598, **1912**.
[2] — — Ebenda, **1912**, S. 625.
Browning, C. H., Wien. k. W., **1906**, Nr. 15.
Browning, C. H., Cruickshank, J., & Mc Kenzie, Bioch. Z., Bd. 25, 87, **1910**; cf. auch Journ. path. and bact., Vol. 16, 135, 1911.
[1] Browning, C. H., & McKenzie, J., Z. f. I., Bd. 2, 459, **1909**.
[2] — — Journ. path. and bact., Vol. 13, 325, **1909**.
Browning, C. H., & Mackie, J. T., Bioch. Z., Bd. 43, 229, **1912**, cf. auch Journ. path. and bact., Vol. 17, 120, **1912**.
Browning, C. H., & Sachs, H., Berl. k. W., **1906**, Nr. 20 und 21.
[1] Browning, C. H., & Wilson, G. H., Journ. of bact. and path., Vol. 14, 174, **1909**.
[2] — — Journ. of hyg., Vol. 11, 209, **1911**.
[1] Bruck, C., Berl. k. W., **1907**, Nr. 26.
[2] — Ebenda, **1907**, Nr. 47.
Buchheim, D. m. W., **1907**.
Buchner, E., & Klatte, Fr., Bioch. Z., Bd. 8, **1908**.
[1] Buchner, H., Arch. f. Hyg., Bd. 10, **1890**.
[2] — Ebenda, Bd. 17, **1893**.
[3] — M. m. W., **1900**.
[4] — Berl. k. W., **1901**, Nr. 33.
Bulloch, W., C. Bakt., Bd. 29, **1901**.
Bürger, M., Z. f. exp. Pathol. u. Ther., Bd. 10, Heft 2, **1912**.
Busse, W., C. Bakt., Bd. 47, Heft 3, **1908**.
[1] Busson, B., Z. f. I., Bd. 11, 515, **1911**.
[2] — C. Bakt., Bd. 60, 426, **1911**.
Buxton, B. H., Journ. of med. res., Vol. 13, **1905**.
van Calcar, R. P., Immunitätsreaktionen. Leipzig **1908**.
[1] Calmette, A., & Massol, L., Compt. rend. acad. scienc., T. 149, 760, **1909**.
[2] — — Soc. Biol., T. 68, 224, **1910**.
[1] Camus, J., & Pagniez, P., Soc. Biol., **1901**.
[2] — — Journ. de physiol. et de pathol. génér., T. 3, **1901**.
[3] — — Arch. intern. de pharmaco-dynamie et de thér., T. 10, **1903**.

[1] CAMUS, L., & GLEY, E., Ebenda, T. 5, **1898**.
[2] — — Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, **1899**.
[3] — — Soc. Biol., T. 53, **1901**.
[4] — — Compt. rend. acad. scienc., T. 154, Nr. 24, **1912**.

CANTACUZÈNE, J., Ann. Inst. Pasteur, T. 14, **1901**.

CARREL, A., & INGEBRIEGTSEN, R., Soc. Biol., T. 72, Nr. 6, p. 220, **1912**; cf. auch Journ. of Amer. med. assoc., **1911** und Journ. exp. med., Vol. 15, 287, **1912**.

CENTANNI, E., C. Bakt., Bd. 43, 508, **1907**; cf. auch Pathologica, Vol. 1, **1909**.

CERNOVODEANU, P., Soc. Biol., T. 61, **1907**.

[1] CERNOVODEANU, P., & HENRI, V., Ebenda, T. 58, **1905**.
[2] — — Ebenda, T. 60, **1906**.

CHANDIER-FOOT, N., C. f. allgem. Pathol., Bd. 23, 577, **1912**.

[1] CITRON, J., C. Bakt., Bd. 41, **1906**.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 53, **1906**.
[3] — D. m. W., **1907**, Nr. 29 und 43.

CITRON, J., & KLINKERT, Berl. k. W., **1910**, Nr. 35.

CLER, E., & DEFALLE, W., Giorn. d. R. acad. de med. di Torino, Vol. 67, **1904**.

CLER, E., & QUADRONE, Riv. di igiene e san. pubbl., Jahrg. 16, **1905**.

CLOWES, G. A. H., Journ. Amer. med. assoc., Vol. 52, 408, **1909**.

COOKE, R. A., Amer. journ. med. scienc., Vol. 144, 203, **1912**.

[1] COURMONT, P., & DUFOURT, A., Soc. Biol., T. 72, 916, **1912**.
[2] — — Ebenda, T. 72, 1014, **1912**.
[3] — — Ebenda, T. 72, Nr. 24, **1912**.

CREITE, Zeitschr. f. rat. Med., Bd. 36, **1869**.

[1] CRENDIROPOULO, M., Ann. Inst. Pasteur, T. 22, Nr. 9, **1908**.
[2] — Ebenda, T. 25, 277, **1911**.

CRILE, G. W., Journ. Amer. med. assoc., Vol. 50, 1883 und Vol. 51, 158, **1908**.

CRUICKSHANK, J., & MACKIE, J. T., Bioch. Z., Bd. 42, 414, **1912**, cf. auch Journ. pathol. and bact., Vol. 17, 116, **1912**.

CZERNECKI W., Wien. k. W., **1908**, Nr. 42.

DAREMBERG, Arch. de méd. exp. et d'anat. path., **1891**.

DAUTWITZ, F., & LANDSTEINER, K., Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Path., Bd. 9, **1907**.

DAVIDSOHN, H., Z. f. I., Bd. 5, 182, **1910**.

[1] DEAN, H. R., Proc. of the roy. soc., Ser. B, Vol. 84, 416, **1911**.
[2] — Z. f. I., Bd. 11, 58, **1911**.
[3] — Z. f. I., Bd. 13, 84, **1912**; cf. auch Proc. roy. med. soc., Vol. 5, 62, **1911**.
[4] — Journ. Hyg., Vol. 12, 259, **1912**.

DEHNE, R., & HAMBURGER, F., Wien. k. W., **1904**, S. 807.

DEILMANN, O., Z. f. I., Bd. 10, 421, **1911**.

DELEZENNE, C., Soc. Biol., T. 55, **1903**.

DEMEES, O., La cellule, T. 24, **1907**.

DEUTSCH, L., C. Bakt., Bd. 29, **1901**.

DIENES, L., Bioch. Z., Bd. 33, 268, **1911**, Bd. 38, 159, **1912**.

DIETRICH, A., Berl. k. W., **1908**. Nr. 31.

DOHI, SH., Z. f. exp. Pathol. u. Ther., Bd. 5, 171, **1909**.

DIEUDONNÉ, A., Hyg. Rundschau, **1902**, Nr. 18.

DÖMENY, P., Wien. k. W., **1902**, Nr. 40.

DONATH, J., Wien. k. W., **1900**.

[1] DONATH, J., & LANDSTEINER, K., Wien. k. Rundschau, **1902**, Nr. 40.
[2] — — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, **1903**.
[3] — — M. m. W., **1904**, Nr. 36.
[4] — — Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 58, **1905**.
[5] — — C. Bakt., Bd. 45, **1907**.

DONZELLO, G., & VENUTI, V., Pathologica, Vol. 3, 664, **1911**.

DÖPNER, H., C. Bakt., Bd. 40, **1906**.

DORNER, J., Inaug.-Diss. Königsberg **1905**.

DOERR, R., & PICK, R., C. Bakt., Bd. 62, 146, **1912**.

DUBOIS, A., Ann. Inst. Pasteur, T. 16, **1902**.

DUNBAR, W. P., Z. f. I., Bd. 4, 740, **1910**.

[1] v. DUNGERN, E., M. m. W., **1899**.
[2] — Ebenda, **1899**.
[3] — Ebenda, **1900**, Nr. 20.
[4] — Ebenda, **1900**, Nr. 28.
[5] — Z. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 34, **1902**.
[6] — Z. f. Krebsforschung, Bd. 5, **1907**.
[7] — M. m. W., **1910**, Nr. 6.
[8] — C. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 54, Beiheft, **1912**.
[1] v. DUNGERN, E., & COCA, Berl. k. W., **1907**, Nr. 46.
[2] — — Ebenda, **1908**, Nr. 7.
[3] — — Bioch. Z., Bd. 12, H. 5 u. 6, **1908**.
[4] — — Ebenda, Bd. 13, **1908**.
[1] v. DUNGERN, E., & HIRSCHFELD, L., Z. f. I., Bd. 4, 531, **1910**.
[2] — — Ebenda, Bd. 6, 284, **1910**.
[3] — — Ebenda, Bd. 8, 526, **1911**.
[4] — — Ebenda, Bd. 10, 131, **1911**.
[5] — — Ebenda, Bd. 11, 557, **1911**.
EASON, J., Journ. of path. and bact., Vol. 11, **1906**.
[1] EHRLICH, P., Verein f. innere Medizin, 16. Dez. 1901; M. m. W., **1901**, Nr. 52.
[2] — Koch-Festschrift. Jena **1903**.
EHRLICH, P., & MARSHALL, H. T., Berl. k. W., **1902**, Nr. 25.
[1] EHRLICH, P., & MORGENROTH, J., Berl. k. W., **1899**, Nr. 1.
[2] — — Ebenda, **1899**, Nr. 22.
[3] — — Ebenda, **1900**, Nr. 21.
[4] — — Ebenda, **1900**, Nr. 31.
[5] — — Ebenda, **1901**, Nr. 10.
[6] — — Ebenda, **1901**, Nr. 21/22.
[1] EHRLICH, P., & SACHS, H., Ebenda, **1902**, Nr. 14 u. 15.
[2] — — Ebenda, **1902**, Nr. 21.
[3] — — Ebenda, **1905**, Nr. 19 u. 20.
[4] — — M. m. W., **1909**, Nr. 49 u. 50.
[5] — — Ebenda, **1910**, Nr. 24.
[1] EISENBERG, PH., Wien. k. W., **1901**, Nr. 42.
[2] — Bioch. Z., Bd. 45, 303, **1912**.
EISENBERG, PH., & VOLK, R., Wien. k. W., **1901**, Nr. 50 und Zeitschr. f. Hyg., Bd. 34, **1902**.
[1] v. EISLER, M., C. Bakt., Bd. 46, H. 4, **1908**; cf. auch Bd. 48, **1909**.
[2] — Z. f. I., Bd. 2, 159, **1909**.
[3] — C. Bakt., Bd. 65, 138, **1912**.
v. EISLER, M., & LAUB, M., Z. f. I., Bd. 5, 248, **1910**.
v. EISLER, M., & LÖWENSTEIN, E., C. Bakt., Bd. 63, 261, **1912**.
[1] v. EISLER, M., & TSURU, J., Z. f. I., Bd. 6, 305, **1910**.
[2] — — Ebenda, Bd. 6, 608, **1910**.
EPSTEIN, A. A., Journ. exp. med., Vol. 15, 485, **1912**.
EYSBROEK, H., Berl. k. W., **1907**, Nr. 32; cf. auch Verslagen van de k. akademie van Wetenschappen te Amsterdam, **1906**, p. 205.
FALKENSTEIN, Berl. k. W., **1911**, Nr. 9 u. 10.
[1] FALLOISE, A., Bull. de l'académie royale de Belgique (Classe de sc.), **1903**, Nr. 6.
[2] — Ebenda, **1905**, Nr. 5.
FALLOISE, A., & DUBOIS, A., Arch. intern. de physiol., T. 2, **1904**.
FAMULENER, L. W., Journ. infect. diseases, Vol. 10, 332, **1912**.
FAMULENER, L. W., & MADSEN, TH., Bioch. Z., Bd. 11, **1908**.
[1] FASSIN, L., Soc. Biol., T. 62, 467, **1907**.
[2] — Ebenda, **1907**, p. 647.
[3] — Ebenda, T. 66, 457, **1909**.
FAUST, E., & TALLQUIST, Arch. f. exper. Path., Bd. 57, **1907**.
[1] v. FENYVESSY, B., Z. f. I., Bd. 2, 443, **1909**.
[2] — Bioch. Z., Bd. 40, 353, **1912**.
[3] — Ebenda, Bd. 46, 393, **1912**.
FERRATA, A., Berl. k. W., **1907**, Nr. 13.
FERRÉ, G., MAURIAC, P., & DEFAYE, R., Soc. Biol., T. 72, 807, **1912**.
FIESSINGER, N., Soc. Biol., T. 62, 671, et T. 63, 573, **1907**.

Fintlay, L., Fua, R., & Noeggerath, C. T., Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 70, 732, **1909**.
Fischel, W., Berl. k. W., **1908**, Nr. 18.
Fischer, G., Berl. k. W., **1910**, Nr. 30, S. 1409 und Nr. 42.
Fleckseder, R., & v. Stejskal, K., Wien. k. W., **1908**, Nr. 14.
Fleischmann, P., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 59, **1906**.
Fleischmann, P., & Davidsohn, H., Folia Serologica, Vol. 1, **1908**.
Fleischmann, P., & Michaelis, L., Med. Klinik, **1906**, Nr. 1.
[1] Flexner, S., & Noguchi, H., Univ. of Penna. med. bull., Nov. **1902**.
[2] — — Ebenda, Juli-August **1903**.
Fonteyne, C. Bakt., Bd. 52, 387, **1909**.
Ford, W. W., Z. f. Hyg., Bd. 40, **1902**.
Ford, W. W., & Halsey, J. J. Journ. med. researches, Vol. 11, **1904**.
[1] Forssman, J., Bioch. Z., Bd. 9, **1908**.
[2] — Ebenda, Bd. 15, S. 20, **1908**.
[3] — Ebenda, Bd. 23, 146, **1909**.
[4] — Ebenda, Bd. 37, 78, **1911**.
Franceschelli, D., Arch. f. Hyg., Bd. 69, 207, **1909**.
Frank, H., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 67, **1909**.
[1] Fränkel, E., Z. f. I., Bd. 8, 781, **1911**.
[2] — Ebenda, Bd. 10, 388, **1911**.
[3] — Berl. k. W., **1912**, Nr. 43.
Frei, W., (Inaug.-Diss. Zürich), Z. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 2, **1907**.
Frey, M. m. W., **1907**, Nr. 36.
[1] Friedberger, E., Berl. k. W., **1900**.
[2] — C. Bakt., Bd. 37, **1904**.
[3] — Arch. f. Hyg., Bd. 55, **1906**.
[4] — D. m. W., **1906**, Nr. 15.
[5] — Berl. k. W., **1907**, Nr. 41.
[6] — C. Bakt., Bd. 46, H. 5, **1908**.
Friedberger, E., & Bettac, E., Z. f. I., Bd. 12, 29, **1911**.
Friedberger, E., & Bezzola, C., C. Bakt., Bd. 46, **1908**.
Friedberger, E., & Döpner, H., C. Bakt., Bd. 46, 438, **1908**.
Friedberger, E., & Dorner, Ebenda, Bd. 38, **1905**.
Friedberger, E., & Masuda, N., Therap. Monatshefte, 25. Jahrg., Mai **1911**.
[1] Friedberger, E., & Moreschi, C., Berl. k. W., **1906**, Nr. 31.
[2] — — C. Bakt., Bd. 45, H. 4, **1907**.
Friedberger, E., & Salecker, P., Z. f. I., Bd. 11, H. 5, **1911**.
Friedberger, E., & Seelig, C. Bakt., Bd. 46, H. 5, **1908**.
Friedemann, M., & Sachs, F., Bioch. Z., Bd. 12, **1908**.
[1] Friedemann, U., D. m. W., **1907**, Nr. 15.
[2] — Arch. f. Hyg., Bd. 55, 361, **1906**.
[3] — Arch. f. Hyg., Bd. 69, 105, **1909**.
[4] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 67, 279, **1910**.
Friedemann, U., & Friedenthal, H., Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 3, 73, **1906**.
Friedemann, U., & Herzfeld, E., Berl. k. W., **1911**, S. 2106.
Friedemann, U., & Rosenblat, H., Z. f. I., Bd. 14, 42, **1912**.
Friedenthal, H., Arch. f. Anat. u. Phys., Physiol. Abt., **1900**.
[1] Frouin, A., Soc. Biol., T. 62, 153, **1907**.
[2] — Ebenda, T. 63, 631, **1907**.
[3] — Ebenda, T. 64, Nr. 21, **1908**.
[4] — Ebenda, T. 65, 355, 444, **1908**; cf. auch C. r. acad. sc., T. 147, 649, **1908**.
[5] — Ebenda, T. 70, 798, **1911**.
Frouin, A., & Ledebt, S., Soc. Biol., T. 72, 1038, **1912**.
Frouin, A., & Lisbonne, M., Soc. Biol., T. 70, 26, **1911**.
[1] Fuhrmann, F., Sitzungsber. d. Kais. Akademie d. Wissensch. in Wien, math.-naturwissenschaftl. Klasse, Bd. 112, Abt. 3, Okt. **1903**.
[2] — Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. 3, **1903**.
[1] Fukuhara, Y., Z. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 4, **1907**.
[2] — Arch. f. Hyg., Bd. 65, **1908**.
[3] — Z. f. I., Bd. 1, 224, **1909**.
[4] — Ebenda, Bd. 12, 183, **1912**.

FULD, E., Berl. k. W., **1905**, Nr. 18.
GAREIS, H., Inaug.-Diss. Königsberg **1902**.
GATZ, E., & INABA, R., Bioch. Z., Bd. 28, 374, **1910**.
[1]GAY, F. P., C. Bakt., Bd. 39, **1905**.
[2]— Ebenda, Bd. 39, **1905**.
[3]— Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 22, **1905**.
[4]— C. Bakt., Bd. 40, **1906**.
[5]— Journ. of med. research, Vol. 17, **1907**; New Series, Vol. 12, Nr. 3.
[6]— Proc. of soc. for exp. biol., Vol. 5, 59, **1908**.
[7]— Univ. of California publications, Vol. 2, p. 1, **1911**.
[8]— Ebenda, p. 23, **1911**.

GAY, F. P., & AYER, J. B., Journ. of med. research, Vol. 12, **1907**.
GAY, F. P., & FITZGERALD, J. G., Univ. of Califor. publications, Vol. 2, 75, **1912**.
GAY, F. P., & RUSK, G. Y., Univ. of California publications, Vol. 2, 73, **1912**.
[1]GENGOU, O., Ann. Inst. Pasteur, T. 15, **1901**.
[2]— Ebenda, T. 16, **1902**.
[3]— Ebenda, T. 18, **1904**.
[4]— Soc. Biol., T. 62 et 63, **1907**.
[5]— Arch. internat de physiol., T. 12, **1908**.
[6]— C. Bakt., Bd. 52, 515, **1909**.
[7]— Z. f. I., Bd. 9, 344, **1911**.
[8]— Ebenda, Bd. 11, 143, **1911**.
[9]— Ebenda, Bd. 11, 725, **1911**.

GEWIN, J., Z. f. I., Bd. 1, 613, **1909**.
GIRARD-MANGIN & HENRI, V., Soc. Biol., T. 56 et 57, **1904**.
GLÄSSNER, K. & PICK, E., Z. f. exp. Pathol. u. Ther., Bd. 9, H. 3, **1911**.
GOLDSCHMIDT, R., & PRIBRAM, E., Z. f. exper. Pathol. u. Ther., Bd. 6, 211, **1909**.
GONSEFF, G., Thèse de Kasan, **1902**; Bull. Inst. Pasteur, T. 1, **1903**.
M'GOWAN, J. P., & RITCHIE, J., Journ. pathol. and bact., Vol. 17, 99, **1912**.
[1]GRAETZ. FR., C. Bakt., Bd. 55, 234, **1910**.
[2]— Z. f. I., Bd. 9, 677, **1911**.
[3]— Ebenda, Bd. 13, 329, **1912**.

GRAFE, E., D. m. W., **1911**, S. 2035.
GRAFE, E., & GRAHAM, M. m. W., **1911**, Nr. 43.
GRAFE, E., & MÜLLER, L., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 59, 97, **1908**.
v. GRAFF, E., & v. ZUBRZYCKI, J., Arch. f. Gynäkol., Bd. 95, 732, **1912**.
[1]GRAMENITZKI, M., Bioch. Z., Bd. 38, 501, **1912**.
[2]— Ebenda, Bd. 43, 481, **1912**.
GRIGNOLO, F., Pathologica, Vol. 3, 339, **1911**.
GRIXONI. Gazz. d. Osp., **1901**, Nr. 57; ref. Centralbl. f. inn. Med., 1901, Nr. 38.
[1]GRUBER, M., M. m. W., **1901**, Nr. 48, 49 und 50.
[2]— Ebenda, **1903**, Nr. 40.
[3]— Wien. k. W., **1902**, Nr. 15.
[4]— Ebenda, **1904**, Nr. 2.

GRUBER, M., & FUTAKI, K., M. m. W., **1907**.
GRÜNBAUM, O. F. F., Brit. med. journ., **1900**.
GUERRINI, G., Rivista critica di clinica medica, **1903**, Nr. 36.
[1]GUGGENHEIMER, H., Z. f. I., Bd. 8, 295, **1910**.
[2]— Ebenda, Bd. 11, 393, **1911**.
[3]— M. m. W., **1911**, Nr. 26.

GÜRBER, A., Festschrift f. A. FICK, Braunschweig **1899**.
GURD, F. B., Journ. of infect. diseases, Vol. 11, Nr. 2, **1912**.
GUYOT, G., C. Bakt., Bd. 48, 330, **1908**.
HADDA, S., & ROSENTHAL, F., Berl. k. W., **1912**, Nr. 35.
[1]HAENDEL, L., D. m. W., **1907**, Nr. 49.
[2]— Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, Heft 3, **1908**.
[3]— Ebenda, Bd. 28, Heft 3, **1908**.
[4]— Z. f. I., Bd. 13, 585, **1912**.

HAENDEL, L., & STEFFENHAGEN, K., Ebenda, Bd. 7, 373, **1910**.
HAENTHJENS, A. H., M. m. W., **1907**, Nr. 12.
HAHN, M., & TROMMSDORFF, R., M. m. W., **1904**, Nr. 35.

Hailer, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 29, Heft 2, **1908**.
Halban, J., Wien. k. W., **1900**.
Halban, J., & Landsteiner, K., M. m. W., **1902**, Nr. 12.
Halpern, M., M. m. W., **1902**.
Halpern, J., Z. f. I., Bd. 11, 609, **1911**.
Hecht, H., Berl. k. W., **1912**, S. 2.
Hecker, R., Arb. a. d. Inst. f. exper. Ther. zu Frankfurt a. M., Heft 3. Jena **1907**.
Hedinger, E., Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 74, **1902**.
Heimann, A., Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 5, **1908**.
[1] Hektoen, L., Transactions of the Chicago pathol. soc., **1903**.
[2] — Journ. of infect. diseases, Vol. 3, **1906**.
[3] — Ebenda, Vol. 4, **1907**.
[4] — Ebenda, Vol. 9, 103, **1911**.
Hektoen, L., & Ruediger, G. F., Ebenda, Vol. 1, **1904**.
Henderson-Smith, J., C. Bakt., Ref., Bd. 49, 98, **1911**; cf. auch Brit. med. journ., **1910**, p. 1433.
Henri, V., Soc. Biol., T. 58, **1905** (mehrere Arbeiten).
Herman, M., Bull. de l'acad. roy. méd. du Belgique, T. 18, Nr. 2, **1904**.
Hess, C., & Römer, P., Arch. f. Augenheilk., Bd. 54, **1906**.
Hessberg, P., Bioch. Z., Bd. 20, 349, **1909**.
Hewlett, A. W., Arch. f. exper. Pathol., Bd. 49, **1903**.
Heymann, F., Folia haematologica, **1906**, Nr. 1 und 2.
Hintze, A., Z. f. I., Bd. 6, 113, **1910**.
Hirschfeld, H., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 61, **1907**.
Hirschfeld, L., Arch. f. Hyg., Bd. 63, **1908**.
Hoffmann, E., Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap., Bd. 4, **1907**.
Hoke, E., C. Bakt., Bd. 34, **1903**.
Hoover & Stone, Arch. of int. med., **1908**.
Howard, W. T., Journ. of med. res., Vol. 11, **1903**.
Hulot, J., & Ramond, F., Soc. Biol., **1901**.
Husler, J., Z. f. I., Bd. 15, 157, **1912**.
Jacobaeus, H. C., Z. f. I., Bd. 8, 415, **1911**.
Jacobsthal, E., M. m. W., **1909**, Nr. 13.
[1] Jacoby, M., Hofmeisters Beiträge z. chem. Phys. u. Path., Bd. 6, **1904**.
[2] — Bioch. Z., Bd. 26, 333, **1910**.
[1] Jacoby, M., & Schütze, A., Berl. k. W., **1909**, Nr. 48.
[2] — — Z. f. I., Bd. 4, 730, **1910**.
Jakuschewitsch, G., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, **1904**.
Joannovics, G., Wien. k. W., **1909**, Nr. 7.
Isabolinsky, M., Arb. a. d. Inst. z. Erforsch. d. Infektionskrankh. in Bern, **1909**, Heft 3.
Ito, T., Z. f. I., Bd. 15, 97, **1912**.
Kafka, V., Zeitschr. f. Neurol. u. Psychiatr., Bd. 9, 132, **1912**.
Kapsenberg, J., Z. f. I., Bd. 12, 477, **1912**.
Karsner, H. T., & Pearce, R. M., Journ. med. res., Vol. 26, 357, **1912**.
Karvonen, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 108, 435, **1911**.
Kaumheimer, L., C. Bakt., Bd. 49, 208, **1909**.
Kawashima, K., Bioch. Z., Bd. 31, 135, **1911**.
[1] Kelling, G., M. m. W., **1904**, Nr. 43.
[2] — Arch. f. klin. Chir., Bd. 80, **1906**.
[3] — Z. f. Krebsforsch., Bd. 6, 315, **1908**.
[4] — Wien. k. W., **1909**, Nr. 38.
[5] — Ebenda, **1911**, Nr. 38.
McKendrick, A. G., Proc. of the roy. soc., B, Vol. 83, 493, **1911**.
Kentzler, J., Berl. k. W., **1904**, Nr. 11.
Kindborg, E., C. Bakt., Bd. 48, 335, **1908**.
[1] Kiss, J., Z. f. I., Bd. 3, 558, **1909**.
[2] — Ebenda, Bd. 4, 703, **1910**.
[1] Klein, A., Wien. k. W., **1901**, Nr. 52.
[2] — Ebenda, **1902**, Nr. 6.
[3] — Ebenda, **1903**, Nr. 5 und 6.
[4] — Wien. klin. Rundschau, **1904**, Nr. 24.
[5] — Wien. k. W., **1905**, Nr. 48.
[6] — C. Bakt., Bd. 39, 303, **1905**.

Kleinschmidt, Berl. k. W., **1910**, Nr. 2.
Klieneberger, C., Mitteil. a. d. Grenzgebiet. d. Med. u. Chir., Bd. 19, 836, **1909**.
v. Knaffl-Lenz, E., Bioch. Z., Bd. 20, 1, **1909**.
Köbele, W., C. Bakt., Bd. 61, 561, **1912**.
Kober, K., Centralbl. f. Gynäkol., **1901**.
Koch, H., Arch. f. Kinderheilk., Bd. 50, 384, **1909**.
Kolff, W., & Noeggerath, C. T., Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 70, 701, **1909**.
Kolle, W., & Wassermann, A., D. m. W., **1906**, Nr. 16.
Kollmeyer, F., Zeitschr. f. Biol., Bd. 54, 64, **1910**.
Kopf, H., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, 291, **1909**.
Köppe, H., Pflügers Arch., Bd. 99, 33, **1903** und Bd. 107, 86, **1905**.
v. Korányi, A., Bioch. Z., Bd. 11, **1908**.
Korschun, S., Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 37, **1903**.
Korschun, S., & Morgenroth, J., Berl. k. W., **1902**, Nr. 37.
Kossel, H., Berl. k. W., **1898**, Nr. 7.
[1]Kraus, R., Wien. k. W., **1902**, Nr. 15.
[2]— C. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 54, Beiheft, **1912** (cf. Wien. k. W., 1912).
Kraus, R., & Ludwig, St., Wien. k. W., **1902**, Nr. 15.
Kraus, R., & Pribram, E., C. Bakt., Bd. 39, 72, **1905**.
Kreidl, A., & Mandl, L., Wien. k. W., **1904**, Nr. 22.
Kretz, R., Ebenda, **1903**, Nr. 18.
Kreuter, M. m. W., **1909**, Nr. 36.
[1]v. Krogh, M. L., Bioch. Z., Bd. 22, 132, **1909**.
[2]— Ebenda, **1909**, S. 345.
Krompecher, E., C. Bakt., Bd. 28, **1900**.
Kullmann, Berl. k. W., **1904**, Nr. 8 und Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 53, **1904**.
Kumagai, T., & Inoue, D., D. m. W., **1912**, S. 361.
Kyes, P., & Sachs, H., Berl. k. W., **1903**, Nr. 2—4.
Laitinen, Z. f. Hyg., Bd. 58, **1907**.
Lambert & Hanes, Journ. exp. med., Vol. 14, 453, **1911**.
Lambotte, U., C. Bakt., Bd. 34, H. 5, **1903**.
Lambotte, U., & Stiennon, T., C. Bakt., Bd. 40, **1905/6**.
Landau, H., Ann. Inst. Pasteur, T. 17, **1903**.
Landois, L., Die Transfusion des Blutes. Leipzig **1875**.
[1]Landsteiner, K., C. Bakt., Bd. 25, **1899**.
[2]— Ebenda, Bd. 27, **1900**.
[3]— Wien. k. W., **1901**.
[4]— Wien. klin. Rundschau, **1902**, Nr. 40.
[5]— M. m. W., **1902**.
[6]— Serumagglutinine. Ebenda, **1903**, Nr. 42.
[7]— Wien. k. W., **1909**, Nr. 47.
[8]— Z. f. I., Bd. 9, 779, **1911**.
Landsteiner, K., & Calvo, A., C. Bakt., Bd. 31, **1902**.
Landsteiner, K., & Donath, J., Wien. k. W., **1901**.
Landsteiner, K., & Ehrlich, H., C. Bakt., Bd. 45, **1907**.
[1]Landsteiner, K., & v. Eisler, M., Wien. k. W., **1904**, Nr. 24.
[2]— — C. Bakt., Bd. 39, **1905**.
Landsteiner, K., & Fürth, J., Wien. k. W., **1909**, Nr. 7 u. 17.
[1]Landsteiner, K., & v. Jagic, N., M. m. W., **1903**, Nr. 18.
[2]— — Wien. k. W., **1904**, Nr. 3.
[3]— — M. m. W., **1904**, Nr. 27.
Landsteiner, K., & Leiner, K., C. Bakt., Bd. 38, **1905**.
[1]Landsteiner, K., & Prasek, E., Z. f. I., Bd. 10, 68, **1911**.
[2]— — Ebenda, Bd. 13, 403, **1912**.
Landsteiner, K., & Raubitschek, H., C. Bakt., Bd. 45, **1907**.
[1]Landsteiner, K., & Reich, M., Ebenda, Bd. 39, **1905**.
[2]— — Ebenda, Bd. 39, **1905**.
[3]— — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 58, **1907**.
Landsteiner, K., & Rock, H., Z. f. I., Bd. 14, S. 14, **1912**.
[1]Landsteiner, K., & Stankovic, R., C. Bakt., Bd. 41, **1906**.
[2]— — Ebenda, Bd. 42, **1906**.
Landsteiner, K., & Sturli, A., Wien. k. W., **1902**, Nr. 2.

LANDSTEINER, K., & UHLIRZ, R., C. Bakt., Bd. 40, **1906**.
LANDSTEINER, K., & WELECKI, ST., Z. f. I., Bd. 8, 397, **1910**.
LANGER, J., Zeitschr. f. Heilkunde, **1903**, H. 5.
LANGSTEIN, L., Med. Klinik, **1905**, Nr. 45.
[1] LAQUEUR, A., D. m. W., **1901**.
[2] — Arb. a. d. path. Inst. zu Berlin, **1905**.
[1] LAZAR, E., Wien. k. W., **1904**.
[2] — Ebenda, **1905**, Nr. 39.
[3] — Ebenda, **1906**, Nr. 19.
LEBAILLY, A., Z. f. I., Bd. 15, 48, **1912**.
LEDINGHAM, J. C. G., & DEAN, H. R., Journ. of hyg., Vol. 12, 152, **1912**.
LEFMANN, G., Hofmeisters Beiträge zur chem. Phys. u. Path., Bd. 9, **1906**.
[1] LEUCHS, J., Arch. f. Hyg., Bd. 54, **1905**.
[2] — Berl. k. W., **1907**, Nr. 3 u. 4.
LEUCHS, J., & SCHÖNE, CH., Z. f. Hyg., Bd. 60, **1908**.
LEVA, J., Med. Klinik, **1907**, Nr. 16.
[1] LEVADITI, C., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 15, **1901**.
[2] — Ebenda, T. 16, **1903**.
[3] — Soc. Biol., **1902** (mehrere Arbeiten).
[4] — Ann. de l'Inst. Pasteur, **1904**.
[5] — Ebenda, August **1904**.
[6] — Ebenda, **1903**.
[7] — Soc. Biol., T. 58, **1905**.
[8] — Bukarest **1905**.
LEVADITI, C., & MANOUELIAN, Ann. de l'Inst. Pasteur, **1906**.
[1] LEVADITI, C., & MUTERMILCH, ST., Soc. Biol., T. 64, 406, 844, 1111, 1151, **1908**.
[2] — — Ebenda, T. 65, 26, **1908**.
LEVADITI, C., & ROSENBAUM, A., Ann. Inst. Pasteur, T. 22, 323, **1908**.
LEVENE, P. A., Journ. of med. research, Vol. 12, **1904**.
LEVENE, P. A., & BALDWIN, E. R., Journ. of med. res., Vol. 12, **1904**.
[1] LICHTWITZ, L., Allgem. med. Centralztg., **1904**, Nr. 12.
[2] — M. m. W., **1904**, Nr. 36.
[1] v. LIEBERMANN, L., D. m. W., **1906**, Nr. 7.
[2] — Bioch. Z., Bd. 4, **1907**.
[3] — (zum Teil in Gemeinschaft mit P. v. LIEBERMANN und B. v. FENYVESSY), Arch. f. Hyg., Bd. 62, **1907**.
[4] — Bioch. Z., Bd. 11, H. 5 u. 6, **1908**.
[5] — C. Bakt., Bd. 47, H. 3, **1908**.
[6] — Bioch. Z., Bd. 13, 363, **1908**.
[1] v. LIEBERMANN, L., & v. FENYVESSY, B., Pester med.-chir. Presse, **1907**.
[2] — — Bioch. Z., Bd. 5, **1907**.
[3] — — C. Bakt., Bd. 47, H. 2, **1908**.
[4] — — Berl. k. W., **1908**, Nr. 27.
[5] — — Z. f. I., Bd. 2, 436, **1909**.
[6] — — Ebenda, Bd. 10, 479, **1911**.
[7] — — Ebenda, Bd. 11, 295, **1911**.
[8] — — Ebenda, Bd. 12, 417, **1912**.
[9] — — Ebenda, Bd. 13, 695, **1912**.
[1] LIEFMANN, H., Berl. k. W., **1906**, Nr. 15.
[2] — M. m. W., **1909**, Nr. 41.
[3] — C. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 47, Beiheft, **1910**.
[4] — Ebenda, Bd. 50, Beiheft, **1911**.
[5] — Berl. k. W., **1911**, Nr. 37.
[1] LIEFMANN, H., & ANDREEW, Z. f. I., Bd. 11, 355, **1911**.
[2] — — Ebenda, Bd. 11, 707, **1911**.
[1] LIEFMANN, H., & COHN, M., Bioch. Z., Bd. 26, 85, **1910**.
[2] — — Z. f. I., Bd. 6, 88, **1910**.
[3] — — Ebenda, Bd. 6, 562, **1910**.
[4] — — Ebenda, Bd. 7, 669, **1910**.
[5] — — Ebenda, Bd. 8, 58, **1910**.
[6] — — Ebenda, Bd. 11, 166, **1911**.
LIEFMANN, H., COHN, M., & ORLOFF, Z. f. I., Bd. 13, 150, **1912**.
LIEFMANN, H., & STUTZER, M., C. Bakt., Bd. 56, 526, **1910**.

v. Lingelsheim, L., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 42, **1902**.
Lissauer, M., Arch. f. Hyg., Bd. 63, **1907**.
Lode, A., & Ballner, F., M. m. W., **1908**, Nr. 10.
[1] London, E. S., Arch. des sc. biol. (St. Pétersbourg), T. 8, **1901**.
[2] — Ebenda, T. 9, **1901**.
Longcope, W. T., University of Penna. med. bull., **1902**.
Löwenstein, E., Lotos, **1902**, Nr. 3.
[1] Lüdke, H., C. Bakt., Bd. 37, **1904**.
[2] — Ebenda, Bd. 38, **1905**.
[3] — Berl. k. W., **1905**, Nr. 23—25.
[4] — M. m. W., **1905**, Nr. 30, 31, 43, 44.
[5] — C. Bakt., Bd. 40, **1906**.
[6] — Ebenda, Bd. 42, **1906**.
[7] — Ebenda, Bd. 44, **1907**.
[8] — Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg, N. F., Bd. 39, **1908**.
[9] — Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 95, **1909**.
[10] — Berl. k. W., **1912**, S. 1034.
Luger, A., C. Bakt., Bd. 65, 390, **1912**.
Malkoff, M. G., D. m. W., **1900**.
[1] Manwaring, H. W., Journ. of inf. dis., Vol. 1, **1904**.
[2] — Ebenda, Vol. 2, **1905**.
[3] — Journ. of biolog. Chemistry, Vol. 1, **1906**.
[4] — C. Bakt., Bd. 40, **1906**.
[5] — Transactions of the Chicago pathol. soc., **1905**, Nr. 10.
[6] — C. Bakt., Bd. 41, **1906**.
[7] — Ebenda, Bd. 42, **1906**.
[8] — Journ. of biolog. Chemistry, Vol. 3, **1907**.
[9] — C. Bakt., Bd. 43, **1907**.
[10] — Ebenda, Bd. 44, **1907**.
[11] — Ebenda, Bd. 45, **1907**.
Maragliano, D., Berl. k. W., **1892**.
[1] Markl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, **1902**.
[2] — C. Bakt., Bd. 42, 380, **1906**.
[1] Marks, H. K., Z. f. I., Bd. 8, 508, **1910**.
[2] — Ebenda, Bd. 11, 18, **1911**.
[3] — Journ. of exp. med., Vol. 13, 652, **1911**.
Marshall, H. T., Journ. of exp. med., Vol. 6, **1905**.
[1] Marshall, T. H., & Morgenroth, J., C. Bakt., Bd. 31, **1902**.
[2] — — Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 47, **1902**.
Martin, E., C. Bakt., Bd. 39, **1905**.
Marx, H., Aeztl. Sachverständigenzeitung, **1904**, Nr. 21.
Marx, H., & Ehrnrooth, M. m. W., **1904**, Nr. 7 und Nr. 16.
Massol, L., & Grysez, V., Soc. Biol., T. 68, 588 und 825, **1910**.
Massol, L., & Mézie, A., Soc. Biol., T. 72, Nr. 15, p. 658, **1912**.
Massol, L., & Novaczynski, Soc. Biol., T. 69, 430, **1910**.
Matsuo, J., Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 107, 335, **1912**.
Mattirolo & Tedeschi, E., Acad. di med. di Torino, **1903**.
Mauriac, P., & Sérégé, H., Soc. Biol., T. 72, Nr. 15, p. 685, **1912**.
[1] Mayer, A., & Schäffer, G., Journ. physiol. et de pathol. gén., **1911**, Nr. 4, p. 527 et 553.
[2] — — C. r. acad. sc., T. 157, Nr. 16, p. 728, **1912**.
Meier, G., Berl. k. W., **1907** und **1908**.
[1] Meltzer, S. J., Medical record, **1901**.
[2] — C. Bakt., Bd. 30, **1901**.
Meltzer, S. J., & Salant, W., Proceedings of the Society for experimental biology and medicine, **1904**.
[1] Métalnikoff, S., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, **1900**.
[2] — C. Bakt., Bd. 29, **1901**.
[3] — Z. f. I., Bd. 7, 185, **1910**.
[1] Metschnikoff, E., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 13, **1899**.
[2] — Ebenda, T. 14, **1900**.
[3] — Ebenda, T. 14, **1900**.
Metschnikoff, E., & Besredka, Ebenda, T. 14, **1900**.

MEYER, E., & EMMERICH, E., Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 96, 287, **1909**.
MEYER, F., & ASCHOFF, L., Berl. klin. W., **1902**, Nr. 27.
[1] MEYER, K., Arch. f. Hyg., Bd. 65, **1908**.
[2] — Ebenda, Bd. 67, H. 2, **1908**.
[3] — C. Bakt., Bd. 46, H. 4, **1908**.
[4] — Z. f. I., Bd. 3, 114, **1909**.
[5] — Ebenda, Bd. 7, 732, **1910**.
[6] — Ebenda, Bd. 9, 530, **1911**.
[7] — Ebenda, Bd. 11, 211, **1911**.
[8] — Ebenda, Bd. 14, 355 u. 359, **1912**.
[9] — Ebenda, Bd. 15, 245, **1912**.
MICHAELIS, L., D. m. W., **1901**.
MICHAELIS, L., & FLEISCHMANN, P., Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 48, **1906**.
[1] MICHAELIS, L., & SKWIRSKY, Berl. k. W., **1910**, Nr. 4, S. 139.
[2] — — Z. f. I., Bd. 4, 357, **1910**.
[3] — — Ebenda, Bd. 4, 629, **1910**.
[4] — — Ebenda, Bd. 7, 497, **1910**.
MICHAELIS, L., & STEINDORFF, K., Bioch. Z., Bd. 2, **1906**.
MICHAILOW, S., Folia serologica, Bd. 4, 1, **1910**.
[1] MICHELI, F., Giorn. della acad. med. di Torino, **1903**.
[2] — Gazz. degli osp. e clin., **1904**, Nr. 7.
MICHELI, F., & DONATI, M., Rif. med., **1903**, Nr. 38.
[1] MILLER, J. W., C. Bakt., Bd. 47, **1908**.
[2] — Berl. k. W., **1912**, Nr. 41.
[1] MIONI, G., Soc. Biol., T. 55, **1903**.
[2] — Ebenda, T. 59, **1904**.
[3] — Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 19, **1905**.
MIYASHITA, S., Z. f. I., Bd. 9, 541, **1911**.
MOHR, L., Berl. k. W., **1908**, S. 329.
MOLL, L., Hofmeisters Beiträge zur chem. Phys. u. Path., Bd. 4, **1904**.
LO MONACO, D., & PANICHI, L., Atti del ac. dei Lincei, **1900**.
[1] MORESCHI, C., Berl. k. W., **1903**, Nr. 43 und 44.
[2] — Ebenda, **1905**, Nr. 37.
[3] — Ebenda, **1906**, Nr. 4.
[4] — C. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 38, **1906**.
[5] — Berl. k. W., **1906**, Nr. 38 und **1907**, Nr. 38.
[6] — C. Bakt., Bd. 46, Heft 1, **1908**.
[7] — Ebenda, Bd. 46, Heft 5, **1908**.
[8] — Z. f. I., Bd. 11, 275, **1911**.
MORESCHI, C., & PERUSSIA, F., Ebenda, Bd. 11, 416, **1911**.
[1] MORGENROTH, J., M. m. W., **1902**, Nr. 25.
[2] — Ebenda, **1903**, Nr. 2.
[3] — Wien. k. W., **1903**, Nr. 43.
[4] — Ebenda, **1904**, Nr. 5.
[5] — C. Bakt., Bd. 35, **1904**.
[6] — Therap. Monatsh., 26. Jahrg., S. 95, **1912**.
MORGENROTH, J., & KAYA, R., Bioch. Z., Bd. 8, **1908**.
MORGENROTH, J., & RABINOWITSCH, L., D. m. W., **1907**, S. 705.
[1] MORGENROTH, J., & ROSENTHAL, F., Bioch. Z., Bd. 36, 190, **1911**.
[2] — — Ebenda, Bd. 39, 88, **1912**.
[1] MORGENROTH, J., & SACHS, H., Berl. k. W., **1902**, Nr. 27.
[2] — — Ebenda, **1902**, Nr. 35.
MORGENROTH, J., & SCHÄFER, P., Bioch. Z., Bd. 21, 305, **1909**.
MORGENROTH, J., & STERTZ, G., Virch. Arch., Bd. 188, **1907**.
[1] MORO, E., M. m. W., **1907**, Nr. 21.
[2] — Ebenda, **1907**, Nr. 31.
[3] — Ueber das Verhalten hämolytischer Serumstoffe beim gesunden und kranken Kind. Wiesbaden, J. F. Bergmann, **1908**.
MORO, E., & NODA, S., M. m. W., **1909**, Nr. 11.
MORO, E., & POTPESCHNIGG, K., Wien. m. W., **1908**, Nr. 1—3.
MORUZZI, G., Soc. Biol., T. 68, 226 et 399, **1910**.
MOSER, F., C. Bakt., Bd. 65, 269, **1912**.
MOSSO, A., Acad. dei Lincei, Bd. 4, **1888**.
MOXTER, D. m. W., **1900**.

MUCH, H., M. m. W., **1909**, Nr. 36.
MUCH, H., & HÖSSLI, H., Beitr. z. Klin. d. Tuberkul., **1910**.
MÜLLER, G., Inaug.-Diss. Gießen, **1901**.
MÜLLER, M., GAETHGENS, W., & AOKI, K., Z. f. I., Bd. 8, 626, **1911**.
[1] MÜLLER, P. TH., C. Bakt., Bd. 29, **1901**.
[2] — Ebenda, Bd. 29, **1901**.
[3] — M. m. W., **1902**, Nr. 32.
[4] — Arch. f. Hyg., Bd. 54, **1907**.
MÜLLER, R., Z. f. I., Bd. 10, 419, **1912**.
MÜLLER, R., & SÜSS, E., Wien. k. W., **1910**, Nr. 16 und **1911**, Nr. 16.
[1] MUIR, R., Lancet, **1903**.
[2] — Brit. med. journ., **1904**.
[3] — Ebenda, **1910**.
[4] — Bioch. Z., Bd. 21, 510, **1910**; cf. Journ. path. and bact., Vol. 14, 137, **1909**.
[5] — Journ. bact. and path., Vol. 16, 523, **1912**.
[6] — Ebenda, Vol. 16, 143, **1911**.
[1] MUIR, R., & BROWNING, C. H., Proc. of the royal society, Vol. 74, **1904**.
[2] — — Ebenda, Vol. 74, **1904**.
[3] — — Journ. of hyg., Vol. 6, **1906**.
[4] — — Ebenda, Vol. 6, **1906**.
[5] — — Journ. path. and bact., Vol. 13, 233, **1909**.
MUIR, R., & FERGUSSON, A. R., Ebenda, **1906**.
[1] MUIR, R., & MARTIN, W. B. M., Journ. of hyg., Vol. 6, **1906**.
[2] — — Proc. of the royal soc., Vol. 79, 187, **1907**.
[1] MUIR, R., & McNEE, T. W., Journ. of bact. and path., Vol. 16, 410, **1912**.
[2] — — Ebenda, Vol. 17, 92, **1912**.
MULLER, L., C. Bakt., Bd. 50, 462, **1909**.
[2] — Ebenda, Bd. 57, 377, **1911**.
[1] MUTERMILCH, ST., Soc. Biol., T. 70, Nr. 14, **1911**.
[2] — Ebenda, T. 71, Nr. 35, **1911**.
NAGELSCHMIDT, F., Beitr. z. klin. Med. (Senator-Festschrift), Berlin **1906**.
NEDRIGAILOV, V., & v. BUDKEWICZ, E., Z. f. I., Bd. 12, 695, **1912**.
NEISSER, E., & DÖRING, H., Berl. k. W., **1901**.
NEISSER, E., & FRIEDEMANN, U., Ebenda, **1902**, Nr. 29.
NEISSER, M., D. m. W., **1900**.
NEISSER, M., & FRIEDEMANN, U., M. m. W., **1904**, Nr. 11 und 19.
[1] NEISSER, M., & SACHS, H., Berl. k. W., **1905**, Nr. 44.
[2] — — Ebenda, **1906**, Nr. 3.
[3] — — D. m. W., **1906**, Nr. 39.
[4] — — Klin. Jahrb., Bd. 19, **1908**.
NEISSER, M., & WECHSBERG, F., M. m. W., **1901**.
NEUBERG, C., & ROSENBERG, E., Berl. k. W., **1907**, Nr. 2.
[1] NEUBERG, C., & REICHER, K., Bioch. Z., Bd. 4, **1907**.
[2] — — M. m. W., **1907**, Nr. 35.
NEUBERG, C., Bioch. Z., Bd. 11, **1908**.
NEUFELD, F., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, Heft 1, **1908**.
NEUFELD, F., & ANDREJEW, P., C. Bakt., Ref., Bd. 44, Beiheft, **1909**.
[1] NEUFELD, F., & HAENDEL, L., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 26, Heft 3, **1907**.
[2] — — Ebenda, Bd. 28, Heft 1, **1908**.
[3] — — Ebenda, Bd. 28, Heft 3, **1908**.
NEUFELD, F., & HÜNE, Ebenda, Bd. 25, **1907**.
NEUFELD, F., & v. PROWAZEK, S., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 25, 501, **1907**.
NICOLLE, M. (zum Teil in Gemeinschaft mit E. POZERSKI und G. ABT), Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 22, Januar und März 1908.
NOC, F., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 19, **1905**.
NODA, S., C. Bakt., Bd. 50, 401, **1909**.
NODA, S., MORO, E., & KAUMHEIMER, L., Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 7, 403, **1909**.
[1] NOEGGERATH, C. T., D. m. W., **1909**, Nr. 43.
[2] — M. m. W., **1909**, Nr. 48.

[1] Noguchi, H., Bull. from the University of Pennsylvania, **1902**.
[2] — Ebenda, **1902**.
[3] — Ebenda, **1903**.
[4] — C. Bakt., Bd. 34, **1903**.
[5] — Journ. of exper. med., Vol. 8, Nr. 6, **1906**.
[6] — Proc. of the society for exper. biol. and med., Vol. 4, Nr. 3, **1907**.
[7] — Bioch. Z., Bd. 6, **1907**.
[8] — Ebenda, Bd. 6, **1907**.
[9] — Ebenda, Bd. 6, **1907**.
[10] — Proc. of soc. for exp. biol., Vol. 7, Nr. 2, p. 55, **1909**.
[1] Noguchi, H., & Bronfenbrenner, J., Journ. of exp. med., Vol. 13, 69, **1911**.
[2] — — Ebenda, **1911**, S. 92.
[3] — — Ebenda, **1911**, S. 229.
[1] Nolf, P., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 14, **1900**.
[2] — Ebenda, T. 14, **1900**.
Ohkubo, S., Z. f. I., Bd. 5, 428, **1910**.
Ohta, K., Bioch. Z., Bd. 46, 247, **1912**.
Olivi, G., Z. f. physiol. Chem., Bd. 53, 484, **1907**.
Omorokow, L., Z. f. I., Bd. 10, 285, **1911**.
Orudschiew, D., erscheint in Z. f. I., Bd. 16, **1913**.
Ottolenghi, D., C. Bakt., Bd. 37, 584, **1904** und Bd. 49, 615, **1909** (cf. auch M. m. W., **1907**, Nr. 6).
Ottolenghi, D., & Mori, C. Bakt., Bd. 38, **1905**.
Obermayer, F., & Pick, E. P., Wien. k. W., **1906**, Nr. 12.
Panisset, L., & Takvor-Kévorkian, Soc. Biol., T. 70, 695, **1911**.
Parvu, M., Soc. Biol., T. 66, 767, **1909**.
Paus, M., Norsk. Mag. for Laegevid., **1908**, p. 142.
Perussia, F., Z. f. I., Bd. 11, 287, **1911**.
Petrie, G. E., Journ. of path. and bact., Vol. 9, **1903**.
[1] Pfaundler, M., & Moro, E., Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 4, **1907**.
[2] — — M. m. W., **1908**, Nr. 20.
[1] Pfeiffer, H., Wien. k. W., **1905**, Nr. 13.
[2] — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 54, **1906**.
Pfeiffer, R., 13. intern. Kongr. f. Hyg., Brüssel **1903**.
[1] Pfeiffer, R., & Friedberger, E., C. Bakt., Bd. 34, **1904**.
[2] — — Ebenda, Bd. 37, **1904**.
[3] — — D. m. W., **1905**, Nr. 1.
[4] — — Ebenda, **1905**, Nr. 29.
[5] — — C. Bakt., Bd. 41, H. 2, **1906**.
Pfeiffer, R., & Moreschi, C., Berl. k. W., **1906**, Nr. 2.
Pfeiffer, W., Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 50, **1904**.
Philosophow, P., Bioch. Z., Bd. 20, 292, **1909**.
Pick, E. P., Handbuch der Immunitätsforschung, Bd. 1. Jena **1908**.
Pick, E. P., & Pribram, E., Bioch. Z., Bd. 11, **1908**.
v. Poggenpohl, S., Bioch. Z., Bd. 22, 65, **1909**.
Polano, O., Habilitationsschrift. Würzburg **1904**.
Polk, M. J., Journ. of med. research, Vol. 12, **1904**.
Porges, O., & Meier, G., Berl. k. W., **1908**, Nr. 15; cf. auch Porges, Berl. k. W., **1907**, Nr. 51; Wien. k. W., **1907**, Nr. 51.
Posner, M. m. W., **1907**, S. 1309, und Berl. k. W., **1908**, Nr. 37.
Possek, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Bd. 2, **1906**.
Prausnitz, C., C. Bakt., Bd. 59, 434, **1911**.
Pribram, E., Wien. k. W., **1908**, Nr. 30.
Pringsheim, J., M. m. W., **1912**, Nr. 32, S. 1757.
Pugnat, A., Soc. Biol., **1901**.
Quinan, Cl., Hofmeisters Beiträge zur chem. Phys. u. Path., Bd. 5, **1904**.
Raskin, M., C. Bakt., Bd. 48, **1908**.
Raubitschek, H., & Wilenko, M., Z. f. I., Bd. 11, 375, **1911**.
[1] Rehns, J., Soc. Biol., **1900**, p. 1058.
[2] — Ebenda, T. 53, **1901**.
[3] — Ebenda, T. 56, **1904**.
[1] Rémy, L., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 17, **1903**.
[2] — Bull. de l'acad. de méd. de Belgique, **1903**.
[3] — Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 19, **1905**.
[4] — Ebenda, T. 20, **1906**.

Resinelli, G., Ferrara **1901**.
Reymann, G. C., Z. f. I., Bd. 12, 437, **1912**.
Richartz, H. L., D. m. W., **1909**, Nr. 31.
Rickmann, W., Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., 17. Jahrg., und Arbeiten aus dem Institut f. exper. Ther. zu Frankfurt a. M., H. 3. Jena **1907**.
Rissling, P., C. Bakt., Bd. 44, S. 363, 444, 541, 669, **1907**.
Ritchie, J., & M'Gowan, J. P., Journ. of path. and bact., Vol. 16, 147, **1911**.
[1] Ritz, H., Z. f. I., Bd. 9, 321, **1911**.
[2] — Ebenda, Bd. 13, 62, **1912**.
[3] — Ebenda, Bd. 15, 145, **1912**.
Ritz, H., & Sachs, H., C. Bakt., Ref., Bd. 50, Beiheft, **1911**.
Rodet, A., Soc. Biol., T. 64, 433, **1908**.
Rodet, A., & Fabre, H., Soc. Biol., T. 70, 921, 1047, **1911**.
[1] Römer, P., Sitzungsber. aus der physik.-med. Gesellsch., Würzburg **1904**.
[2] — Gräfes Archiv f. Ophthalmologie, Bd. 60, **1905**.
[3] — Arch. f. Augenheilk., Bd. 64, **1906**.
[4] — 33. Versammlung der ophthalmologischen Gesellsch. Wiesbaden **1907**.
[5] — Arch. f. Augenheilk., Bd. 56, Ergänzungsheft, **1907**.
[1] Römer, P. H., Z. f. I., Bd. 1, 171, **1909**.
[2] — Ebenda, Bd. 13, 260, **1912**.
Römer, P. H., & Much, H., Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 63, 684, **1906**.
Römer, P. H., & Sames, Th., Z. f. I., Bd. 3, 49, **1909**.
Rössle, R., M. m. W., **1904**, Nr. 42.
Rolly & Meltzer, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 94, **1908**.
[1] Rondoni, P., Z. f. I., Bd. 7, 515, **1910**.
[2] — Ebenda, Bd. 9, 191, **1911**.
Rose, E., Inaug.-Diss. Würzburg **1907**.
Rosenbaum, R., M. m. W., **1908**, Nr. 9.
[1] Rosenthal, F., Fol. Hämatol., Bd. 10, 359, **1910**.
[2] — Bioch. Z., Bd. 42, 7, **1912**.
[3] — Ebenda, Bd. 46, 225, **1912**.
Rosenthal, F., & Severin, J., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 68, 275, **1912**.
Rosenblat, H., Z. f. I., Bd. 14, 62, **1912**.
[1] Ruffer, A., & Cerndiropoulo, Soc. Biol., T. 55, **1903**.
[2] — — Brit. med. journ., **1904**.
[3] — — Soc. Biol., T. 60, **1906**.
[1] Rusznyak, St., Z. f. I., Bd. 8, 421, **1911**.
[2] — Bioch. Z., Bd. 36, 394, **1911**.
Rywosch, M., C. Bakt., Bd. 44, **1907**.
Sabrazès & Fauquet, Soc. Biol., **1901**.
[1] Sacerdotti, Acad. d. sc., med. e natur. di Ferrara, **1905**.
[2] — Arch. per le scienze med., Vol. 32, **1908**.
Sachs, F., Bioch. Z., Bd. 12, **1908**.
[1] Sachs, H., C. Bakt., Bd. 30, **1901**.
[2] — Berl. k. W., **1902**, Nr. 9 und 10.
[3] — Arch. f. Anat. u. Physiol., **1903**.
[4] — C. Bakt., Bd. 34, **1903**.
[5] — M. m. W., **1904**, Nr. 7.
[6] — D. m. W., **1905**, Nr. 18.
[7] — C. Bakt., Bd. 40, **1905**.
[8] — Ebenda, Bd. 40, **1906**.
[9] — M. m. W., **1908**, Nr. 9.
[10] — Wien. k. W., **1908**, Nr. 10.
[11] — La semaine méd., **1908**, Nr. 24, Juni.
[12] — C. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 42, Beiheft, **1908**.
[13] — Z. f. I., Bd. 13, 371, **1912**.
Sachs, H., & Altmann, K., Berl. k. W., **1908**, Nr. 10 und 14.
[1] Sachs, H., & Bauer, J., Arbeiten aus dem Kgl. Inst. f. exper. Ther. zu Frankfurt a. M., Heft 3. Jena **1907**.
[2] — — Ebenda, **1907**, H. 3.
Sachs, H., & Bolkowska, G., Z. f. I., Bd. 7, 778, **1910**.
Sachs, H., & Omorokow, L., Z. f. I., Bd. 11, 710, **1911**.
[1] Sachs, H., & Rondoni, P., Berl. k. W., **1908**, Nr. 44.
[2] — — Z. f. I., Bd. 1, 132, **1909**.
Sachs, H., & Teruuchi, Y., Berl. k. W., **1907**, Nr. 16, 17, 19.

Salus, R., Gräfes Arch., Bd. 79, **1910**; cf. auch Monatsbl. f. Augenheilk., 49. Jahrg., **1911**.
Sasaki, T., Bioch. Z., Bd. 16, 71, **1909**.
Sassenhagen, M., Arch. f. Kinderheilk., Bd. 53, 281, **1910**.
Sata, A., Zieglers Beiträge zur path. Anat., Bd. 39, **1906**.
Satta, G., & Donati, A., R. accad. med., Torino, **1909**.
Sattler, J., Fol. haemotol., Bd. 9, 216, **1910**.
[1] Sawtschenko, J. G., Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 16, **1902**.
[2] — Russky Wratsch, **1908**, Nr. 27; cf. C. Bakt., Bd. 42, **1908**.
Sawtschenko & Berdnikoff, Arch. russes de path., **1902**.
Schäfer, P., Bioch. Z., Bd. 35, 445, **1911**.
Schapiro, L., C. Bakt., Bd. 58, 469, **1911**.
[1] Schattenfroh, A., M. m. W., **1901**.
[2] — Arch. f. Hyg., Bd. 44, **1902**.
Schatiloff, P., & Isabolinsky, M., Z. f. I., Bd. 1, **1908**.
[1] Scheller, R., C. Bakt., Bd. 56, 120, **1910**.
[2] — Ebenda, Ref., Bd. 50, Beiheft, **1911**.
Scheller, R., & Goldschmidt, C. Bakt., Bd. 58, 569, **1911**.
Schenk, F., Monatshefte f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 19, H. 2—4, **1904**.
Schlaudraff, W., Z. f. I., Bd. 12, 91, **1912**.
[1] Schmidt, P., Z. f. Hyg., Bd. 69, 513, **1911** (cf. auch Z. f. Chem. u. Industrie d. Koll., Bd. 10, H. 1, **1912**).
[2] — Arch. f. Hyg., Bd. 76, 284, **1912** (cf. auch Z. f. Chem. u. Ind. d. Koll., Bd. 11, H. 1, **1912**).
Schneider, R., Arch. f. Hyg., Bd. 65, **1908**.
Schürmann, W., & Sonntag, E., Z. f. I., Bd. 9, 490, **1911**.
[1] Schütze, A., D. m. W., **1900**.
[2] — Koch-Festschrift, Jena **1903**.
[3] — Med. Klinik, **1906**, Nr. 18.
[4] — Berl. k. W., **1906**, Nr. 52.
[5] — Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 65, H. 5 u. 6, **1908**.
Schütze, A., & Scheller, R., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901**.
Schultz, W., Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 84, 552, **1908**.
Schulz & Marx, Klin. Jahrbuch, Bd. 19, **1908**.
[1] Schultz, J. H., Z. f. I., Bd. 9, 709, **1911**.
[2] — Ebenda, Bd. 12, 353, **1912**.
Schuhmacher, H., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, **1901**.
Schur, H., Hofmeisters Beiträge zur chem. Phys. u. Path., Bd. 3, **1902**.
Sclavo, A., Riv. d'igiene e sanità pubblica, **1903**.
Seiffert, G., Z. f. Hyg., Bd. 71, 547, **1912**.
[1] Seligmann, E., Berl. k. W., **1907**, Nr. 32.
[2] — Bioch. Z., Bd. 10, H. 4—6, **1908**.
Seligmann, E., & Pinkus, F., Z. f. I., Bd. 5, 377, **1910**.
Senator, H., Berl. k. W., **1904**, Nr. 8.
Shattock, S. G., Journ. of path. and bact., Vol. 6, **1900**.
[1] Shibayama, A., C. Bakt., Bd. 30, **1901**.
[2] — Ebenda, Bd. 41, **1906**.
Shibayama, A., & Toyoda, H., C. Bakt., Bd. 40, **1906**.
Shimodaira, Y., Arb a. d. Inst. z. Erf. d. Infektionskrankh. Bern, H. 5. Jena **1910**; cf. auch D. m. W., **1909**, Nr. 12.
Sick, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 80, **1904**.
Siebert, C., & Mironescu, D. m. W., **1911**, S. 2084.
Simnitzky, S., M. m. W., **1903**, Nr. 50.
Sirensky, N. N., Wratschebnaja gaz., **1912**, Nr. 16, 625.
Sirensky, N. N., & Nawrosky, Ebenda, **1912**, Nr. 14, p. 551.
Skwirsky, P., Z. f. I., Bd. 5, 538, **1910**.
So, Wien. k. W., **1911**.
Sobernheim, G., Z. f. I., Bd. 5, 349, **1910**; cf. auch C. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 38, Beiheft, **1906**.
[1] Spät, W., Bioch. Z., Bd. 29, 453, **1910**.
[2] — C. Bakt., Bd. 54, 361, **1910**.
Stephens, J. W. W., Journ. path. and bact., Bd. 6, 273, **1900**.
Stern, L., Soc. Biol., T. 56, 309, **1904**.
Stern, M., Berl. k. W., **1908**; Z. f. I., Bd. 1, **1909**.
[1] Stewart, G. N., Amer. journ. of physiol., Vol. 11, **1903**.
[2] — Ebenda, Vol. 12, **1904**.

Strauss, H., Charité-Annalen, **1902**.
Strauss, H., & Wolff, W., Fortschritte der Medizin, **1902**, Nr. 1 u. 7.
[1] Streng, O., C. Bakt., Bd. 52, 523, **1909**.
[2] — Z. f. I., Bd. 1, 28, **1909**.
[3] — Ebenda, Bd. 2, 415, **1909**.
[4] — Ebenda, Bd. 4, 515, **1910**.
Ströbel, H., Z. f. exp. Pathol. u. Ther., Bd. 11, 112, **1912**.
Stschastny, S. M., Fol. serol., Bd. 2, 285, **1909**.
Stühmer, A., C. f. innere Med., 31. Jahrg., Nr. 2, **1910**.
Suranyi, E., Berl. kl. W., **1912**, Nr. 9.
[1] Sweet, J., E., Bull. from the University of Pennsylvania, **1902**.
[2] — C. Bakt., Bd. 35, **1903**.
Szczawinska, Soc. Biol., T. 54, **1902**.
[1] v. Szily, A., Z. f. I., Bd. 3, 451, **1909**.
[2] — Ebenda, Bd. 5, 280, **1910**.
Takaki, K., Hofmeisters Beiträge zur chemischen Phys. u. Path., Bd. 11, **1908**.
Tallquist, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 61, **1907**.
Tarassévitsch, L., Ann. de l'inst. Pasteur, T. 16, **1902**.
Tauber, Prager med. Wochenschr., **1902**.
Théohari & Babes, C. Bakt., Bd. 38, u. 39, **1905**.
Thibaut, T., Soc. Biol., T. 71, Nr. 33, **1911**.
Thompson, L., Journ. of med. research, Vol. 10, **1903**.
Thomsen, O., & Leschly, W., Z. f. I., Bd. 11, 216, **1911**.
Todd, Ch., & White, R. G., Proc. of the roy. soc. B., Vol. 82, 416, **1910** (vgl. auch Journ. of hyg., Vol. 10, 185, **1910**).
[2] — — Ebenda, Vol. 84, 255, **1911**.
[1] Toyosumi, H., Wien. k. W., **1908**, Nr. 17.
[2] — C. Bakt., Bd. 48, **1908**.
[3] — Arch. f. Hyg., Bd. 69, **1909**.
[1] Traube, J., Bioch. Z., Bd. 10, **1908**.
[2] — Z. f. I., Bd. 9, 246, **1911**.
[1] Trommsdorff, R., C. Bakt., Bd. 32, **1902**.
[2] — Arch. f. Hyg., Bd. 59, **1906**.
[1] Tsuda, K., Berl. k. W., **1908**, Nr. 8.
[2] — Z. f. I., Bd. 2, 225, **1909**.
Tschistovitsch, Th., Ann. Inst. Pasteur, T. 13, **1899**.
Tsurusaki, H., Bioch. Z., Bd. 10, Heft 4—6, **1908**.
[1] Uhlenhuth, D. m. W., **1906**, Nr. 31 u. 51.
[2] — C. Bakt., Ref., Bd. 38, **1906**.
[3] — Klin. Jahrbuch, Bd. 19, **1908**.
Uhlenhuth, Weidanz, O., & Angeloff, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, H. 3, **1908**.
Ungermann, E., & Kandiba, L., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 40, 24, **1912**.
Vogt, E., M. m. W., **1910**, Nr. 1.
Walker, E. W. A., Journ. of physiol., **1906**.
[1] Wassermann, A., D. m. W., **1901**.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, **1901**.
[3] — Ueber Agglutinine und Präzipitine. Ebenda, Bd. 42, **1903**.
[4] — 13. intern. Kongr. f. Hyg. in Brüssel, **1903**.
[5] — Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 1, **1906**.
[6] — Klin. Jahrb., Bd. 19, **1908**.
[1] Wassermann, A., & Bruck, C., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 50, **1905**.
[2] — — Med. Klinik, **1905**, Nr. 55.
[3] — — D. m. W., Nr. 12, und M. m. W., Nr. 49, **1906**.
Wassermann, A., & Citron, J., Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 4, **1907**.
Wassermann, A., & Leuchs, J., Berl. k. W., **1907**, S. 1596.
[1] Wechsberg, F., Wien. k. W., **1901**, Nr. 48.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 39, **1902**.
[3] — Wien. k. W., **1902**, Nr. 13 und 28.
Wechselmann, Z. f. I., Bd. 3, 525, **1909**.
Weichardt, W., Ann. Inst. Pasteur, T. 14, **1900**, et T. 15, **1901**.
Weidanz, O., & Borchmann, K., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 28, H. 3, **1908**.
Weil, E., Bioch. Z., Bd. 24, 219, **1910**.
Weil, E., & Axamit, O., Berl. k. W., **1906**, Nr. 53.

[1]Weil, E., & Kafka, V., Wien. k. W., **1911**, Nr. 10.
[2]— — Med. Klinik, **1911**, Nr. 34.
Weil, E., & Nakayama, M. m. W., **1906**, Nr. 21.
Weil, E., & Spät, W., Bioch. Z., Bd. 33, 63, **1911**.
[1]Weil, R., Journ. med. res., Vol. 16, 287, **1907** und Vol. 19, 281, **1908**.
[2]— Journ. Amer. med. assoc., Vol. 52, 407, **1909**.
Weinberg, M., & Mello, U., Soc. Biol., T. 67, 434, **1909**.
[1]Wendelstadt, H., C. Bakt., Bd. 31, **1902**.
[2]— Ebenda, Bd. 34, **1903**.
Wessely, K., Auge und Immunität. Berl. Klinik, **1903**, Heft 182.
[1]Widal, F., & Rostaine, P., Soc. Biol., T. 58, **1905**.
[2]— — Ebenda, **1905**.
[3]— — Ebenda, **1906**.
Wideroe, S., Norsk Mag. for laegevid., **1908**, Nr. 2, S. 118.
Wilde, M., Berl. k. W., **1901** und Arch. f. Hyg., Bd. 41, **1902**.
Woelfel, A., Journ. of inf. dis., **1905**.
[1]Wohlgemuth, J., Bioch. Z., Bd. 4, **1907**.
[2]— Berl. k. W., **1908**, Nr. 8 und 28.
Wolf, F., Z. f. I., Bd. 14, 668, **1912**.
Wolfsohn, G., Berl. k. W., **1909**, Nr. 10.
Wolze, E., Centralbl. f. inn. Med., **1903**, Nr. 27.
Yoshimoto, M., Z. f. I., Bd. 5, 438, **1910**.
Zade, M., Graefes Arch., Bd. 82, 183, **1912**.
[1]Zangger, H., Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, **1904**, Nr. 3.
[2]— C. Bakt., Ref., Bd. 36, **1905**.
[3]— Z. f. I., Bd. 1, 193, **1909**.
[1]Zebrowski, B., Soc. Biol., T. 62, **1907** und C. Bakt., Bd. 44, **1907**.
[2]— C. Bakt., Bd. 45, **1907**.
Zeissler, Berl. k. W., **1909**, Nr. 52.
Zinsser, H., Journ. exp. med., Vol. 15, 529, **1912**.
Zinsser, H., & Johanson, W. C., Ebenda, Vol. 13, 31, **1911**.
Zupnik & Spät, Berl. k. W., **1908**, Nr. 40.

X.

Allergie und Anaphylaxie.

Von

Privatdozent Dr. **Robert Doerr**

Wien.

(Abgeschlossen am 1. November 1912.)

Allergie.

Aus einer Reihe klinischer Beobachtungen hat v. PIRQUET den Begriff der „Allergie“ abstrahiert. Er definiert ihn[9] als die veränderte Reaktionsfähigkeit (ἄλλη ἔργεια), welche der menschliche oder tierische Organismus durch das Ueberstehen einer Krankheit oder durch die Vorbehandlung mit körperfremden Substanzen erwirbt. Der allergische Zustand kann sich, wenn das pathogene Agens ein zweites Mal in den Körper eingeführt wird, in verschiedener Weise äußern, und zwar:

1. als zeitliche Aenderung der Reaktionsgeschwindigkeit, indem eine sonst vorhandene Inkubationsperiode fehlt oder gegen die Norm merklich abgekürzt erscheint;

2. als rein quantitative Aenderung der Reaktionsgröße, entweder im Sinne einer Verstärkung (Ueberempfindlichkeit) oder einer Verminderung, die alle Grade bis zur Reaktionsunfähigkeit zeigen kann (Unterempfindlichkeit, Unempfindlichkeit),

und 3. als qualitative Aenderung der Reaktionsart oder des reagierenden Gewebes.

Alle Stoffe, die den Organismus allergisch machen, nennt v. PIRQUET Allergene. Er hatte bei der Formulierung des Allergiebegriffes, wie er selbst betont, nur Immunitätsreaktionen im Auge und beschäftigte sich auch ausschließlich mit dem Studium solcher Prozesse (Infektionen, Serumkrankheit); es ist jedoch leicht einzusehen, daß der Ausdruck „Allergie“ entsprechend seinem Wortsinne und der Definition seines Schöpfers einer viel weiteren Deutung zugänglich ist. Die Gewebszellen können auf sehr verschiedenartige Reize in zeitlich, quantitativ und qualitativ geänderter Form reagieren, wenn eine wiederholte Einwirkung stattfindet; solche Reize können nicht nur von Antigenen (Mikroorganismen, Toxin, heterologem Eiweiß) ausgeübt werden, sondern auch von nicht antigenen Substanzen mit relativ einfacher und genau bekannter chemischer Konstitution. Nach häufiger Zufuhr von Morphium, Atropin (FLEISCHMANN, CLOËTTA), Arsen, Digitalis (v. LHOTÁK), Alko-

hol etc. entwickelt sich eine oft hochgradige Unterempfindlichkeit („Angewöhnung"); andererseits kann Ueberempfindlichkeit eintreten nach wiederholter Injektion von Cocain (Adducco), Apomorphin (Richet), Atoxyl und Strychnin (Moro und Stheemann), Morphium, Antipyrin (Cruveilhier[3]), Salvarsan (Iwaschenzow, Hoffmann & Jaffé, Leven, Wechselmann, Lesné & Dreyfus), Chinin (Pereira Cabrera), ja Kochsalz (le Play[4]) oder nach mehrmaliger äußerer Applikation von Sublimat (Stein), Jothion und Salicyl (Sauerland), und zwar unter Verhältnissen, welche eine Summation der Giftwirkung unwahrscheinlich machen.

Die allergischen Phänomene in diesem weitesten Sinne müssen daher zunächst nach der Natur des die Reaktion auslösenden Stoffes in zwei große Gruppen eingeteilt werden:

1) Die erste umfaßt alle Fälle, in denen die geänderte Reaktionsfähigkeit auf Antigenwirkung beruht, also das Gesamtgebiet der **Immunität.**

Die wirksamen Stoffe, die Antigene, sind hochmolekulare Kolloide, welche in chemischer Beziehung durchwegs in die Gruppe der Eiweißkörper und ihrer Derivate gehören; ihre genauere Zusammensetzung und physikalische Beschaffenheit wurde bisher so wenig erschlossen, daß sich die wahrscheinlich gemeinsame Ursache des Antigencharakters noch größtenteils unserer Einsicht entzieht (vgl. E. P. Pick, Biochemie der Antigene, dieses Handb., Bd. I). Sie können zurzeit auf synthetischem Wege aus elementaren Grundstoffen nicht aufgebaut werden (über Polypeptide als Anaphylaktogene siehe S. 1005); die komplizierten Stoffwechselprozesse des pflanzlichen und tierischen Lebens bilden die einzige Quelle, welche Antigene liefert, und zwar in der Form heterogener, variabler Gemenge, aus welchen eine Isolierung (Reindarstellung) des essentiellen Faktors in Form einer chemisch definierbaren Substanz bisher noch nicht geglückt ist.

Das wesentliche Kriterium der Antigene besteht nach dem heutigen Stande unseres Wissens darin, daß sie die Gewebe des lebenden Organismus zur Produktion eigenartiger Schutzstoffe veranlassen, die dann in das Blutplasma abgestoßen werden und die man als Antikörper (Ergine nach v. Pirquet) bezeichnet. Dies tritt — wenn man von den Ergebnissen forcierter oder anomaler Versuchsbedingungen absieht — meist nur dann ein, wenn man die Antigene parenteral zuführt, da bei der Einverleibung per os teils durch die Verdauungsfermente, teils durch die Tätigkeit der Darmwand tiefgreifende Zersetzungen stattfinden, welche einen Abbau des Antigens zu nicht mehr antigenen Spaltprodukten bedingen.

Die im Blutplasma resp. Serum enthaltenen Antikörper besitzen chemisch-physikalische, **hochspezifische** Affinitäten zu den Antigenen, denen sie ihre Entstehung verdanken. Vermengt man ein bestimmtes antikörperhaltiges Serum mit seinem korrespondierenden Antigen in vitro, so vollzieht sich eine (bisweilen von optisch wahrnehmbaren Zustandsänderungen begleitete) Reaktion, durch welche die primären physiologischen Wirkungen des Antigens auf den normalen Organismus eine einschneidende Aenderung nach zwei Richtungen hin erfahren. Das parenteral injizierte Gemisch vermag nämlich nicht mehr die Bildung des betreffenden Antikörpers auszulösen, wenn man die quantitativen und zeitlichen Bedingungen richtig gewählt hat; ferner antwortet das normale Tier auf einen solchen

Eingriff mit ganz anderen Symptomen, wie auf die parenterale Zufuhr des Antigens allein, indem entweder die primäre Toxizität des letzteren aufgehoben oder der ursprünglich blande Charakter in den einer intensiven Noxe umgewandelt erscheint. Da diese geänderten Wirkungen, welche die Produkte des in vitro ablaufenden Antigen-Antikörperprozesses im Vergleich zur primären Antigenwirkung nach sich ziehen, den allergischen Phänomenen entsprechen, die man bei wiederholter Einwirkung desselben Antigens beobachtet, so ergibt sich aus den angeführten Fundamentaltatsachen die Berechtigung, auch in letzterem Falle die Antikörper als zureichende Ursache der Reaktionsänderung zu betrachten*).

Klar ist dieser Zusammenhang allerdings nur dann, wenn die Allergie gegen ein Antigen dem experimentell nachweisbaren Antikörpergehalt der Organe oder des Blutes entspricht, besonders bei den passiven Formen der antitoxischen Immunität und der Anaphylaxie, wo die Art und Stärke der allergischen Reaktion stets durch die Menge des fertig zugeführten Antikörpers bestimmt wird.

Hochgradige Antigenallergien können indes auch dann bestehen, wenn weder das Blut noch die Gewebe ausreichende Antikörpermengen enthalten (lange bestehende aktive antitoxische Immunität oder aktive Anaphylaxie); ja es ergeben sich oft direkte Widersprüche zwischen der Reaktionsfähigkeit und dem Antikörperbestand eines Organismus, indem hochimmunisierte Tiere mit antitoxinreichem Blute nach kleinen Toxindosen eingehen, oder spezifisch vorbehandelte Meerschweinchen gegen Eiweiß nicht anaphylaktisch sind, trotzdem relativ geringe Mengen ihres Serums passive Ueberempfindlichkeit erzeugen**). Es ist natürlich, daß man in allen diesen Fällen, in welchen die Beschaffenheit der Körpersäfte die bestehende Allergie nicht erklärt oder mit ihr kontrastiert, die Ursache in die reagierenden Zellen verlegen muß. Geht man aber noch weiter und sucht der Tendenz nach einer einheitlichen Auffassung Rechnung zu tragen, indem man auch hier die Antikörper für die geänderte Reaktionsfähigkeit verantwortlich macht, so stößt man auf Schwierigkeiten, die bisher weder die Hypothese noch die Beobachtung oder das Experiment zu beseitigen vermochten. Man hat z. B. im Sinne der Ehrlichschen Seitenkettentheorie die im Zellverbande stehenden Antikörper als „sessile Rezeptoren" bezeichnet und mit ihrem Schwund in empfindlichen Zellen die histogene Immunität, mit ihrer Hyper-

*) Diese Ausführungen gelten sowohl für die Toxine als für die Eiweißantigene. Tetanustoxin + Tetanusserum wirkt nicht mehr krampferzeugend, die damit injizierten Normaltiere verhalten sich wie aktiv immunisierte gegen das bloße Gift; das Gemisch ruft keine Antitoxinbildung hervor. Rindereiweiß + Antirinderserum ist nicht mehr antigen (Doerr & Moldovan[1]), löst aber beim normalen Meerschweinchen eine hyperergische, anaphylaktische Reaktion aus, wie sie das spezifisch vorbehandelte Tier nach Rindereiweiß allein zeigt. — Aus der Aufstellung derartiger genereller Gesichtspunkte, welche eine Anwendung auf alle Antigenallergien gestatten, ergibt sich aber durchaus nicht die Notwendigkeit, daß alle Antigen-Antikörperreaktionen einen gemeinsamen Mechanismus besitzen (Friedberger[18]). Wenn auch diese Möglichkeit nicht direkt in Abrede gestellt werden kann, so wäre es doch andererseits ebensogut denkbar, daß z. B. die Toxin-Antitoxinreaktion als Synthese, die zwischen Eiweiß und Antieiweißkörper als Abbau verläuft; sichere Kenntnisse in dieser Richtung fehlen.

**) Bei manchen Formen von Antianaphylaxie.

trophie die histogene Ueberempfindlichkeit gegen Toxine begründet, und da man damit nicht ausreichte, außerdem den „sessilen" Antikörpern andere Aviditäten zum Antigen zugeschrieben als den humoralen. Aehnliche Vorstellungen übertrug man auch eine Zeitlang auf die Eiweißantigene. Indes sind die stützenden Tatsachen gering an Zahl und wenig beweiskräftig und die histogenen Antigenallergien bis heute Gegenstand der Diskussion.

2) In die zweite Gruppe wären jene Reaktionsänderungen zu subsumieren, welche sich nach wiederholter Zellreizung durch **nicht antigene**, zum Teil chemisch definierte Substanzen einstellen. Hier dürften verschiedene Mechanismen im Spiele sein, die zurzeit noch größtenteils unbekannt sind; wir können ihnen nur das negative Charakteristikum vindizieren, daß eine Intervention von Antikörpern im Sinne der Immunitätslehre mit Sicherheit ausgeschlossen werden darf. Damit scheint ein prinzipieller Gegensatz beider Gruppen gegeben zu sein; ob aber nicht manche Reaktionsänderungen nach wiederholter Einwirkung nichtantigener Stoffe in letzter Instanz auf denselben Gesetzen des Zelllebens beruhen, wie bei den Antigenen, muß dahingestellt bleiben, da viele Tatsachen auf einen gewissen Konnex hindeuten.

Zunächst ergibt eine von den Ursachen absehende und auf die bloßen Erscheinungsformen gerichtete Betrachtung eine ganze Reihe von äußeren Analogien sowohl zu den Toxinen als zu den eigentlichen Eiweißantigenen. Nach nicht-antigenen Giften sieht man, wie bereits erwähnt, nicht nur verminderte, sondern auch erhöhte Empfindlichkeit eintreten, ebenso wie nach Toxinen, ja es existieren bei ihnen auch „paradoxe" Reaktionen, indem sich z. B. nach langem Morphingebrauch neben steigender allgemeiner Toleranz hochgradige lokale Hypersensibilität entwickeln kann. Eiweißantigene wirken ferner auf Tiere gleicher Species oft außerordentlich verschieden, wie die Inkonstanz der Serumkrankheit erstinjizierter Menschen oder die verschiedene Intensität anaphylaktischer Reaktionen bei gleichartig vorbehandelten Kaninchen und Hunden lehrt; diesem Einfluß der besonderen Körperbeschaffenheit begegnen wir auch bei chemisch definierten Giften, sowohl was die Erstwirkung anbelangt (medikamentöse Idiosynkrasien, Salvarsanexantheme) als auch hinsichtlich der Erwerbung hypersensibler Zustände, indem nur bestimmte Individuen bei fortgesetzten Salvarsaninjektionen (Iwaschenzow, Mejrowsky, Hoffmann & Jaffé, Wechselmann, Bruckler), oder wiederholter Anwendung von Chinin (Pereira Cabrera), Sublimat (Stein), Jothion, Salicyl (Sauerland), Atoxyl, Strychnin (Moro & Stheemann) etc. die Fähigkeit abnorm gesteigerter Reaktionen akquirieren. Allergien nach Eiweißantigenen und Ueberempfindlichkeit gegen nicht antigene Gifte stimmen auch insofern vielfach überein, als hier wie dort gleiche Zellterritorien in Mitleidenschaft gezogen werden, so daß die klinische Phänomenologie zahlreiche verwandte Züge aufweist. So entsteht nach der 1. oder 2. Atoxyl- oder Strychnininjektion gar keine Lokalreaktion; nach wiederholten Einspritzungen entwickeln sich hingegen sehr rasch Infiltrate entzündlicher Natur (Moro & Stheemann), deren immer bösartiger werdende, zur Nekrose tendierende Beschaffenheit den Arzt oft zum Aufgeben der Therapie zwingt. Die Aehnlichkeit mit den örtlichen Folgen wiederholter Pferdeseruminjektionen (lokale Anaphylaxie nach Arthus[1], v. Pirquet, Lewis[1], Stanculeanu & Nita) ist nicht zu leugnen. Weiter wäre hervorzuheben, daß der menschliche Organismus auf die erste Zufuhr von heterologem Serum mit denselben Allgemeinerscheinungen (Oedeme, Exantheme) antworten kann wie auf die erste Einwirkung bestimmter Medikamente bei vorhandener Idiosynkrasie, und daß die Anfälle, welche man nach wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen in einzelnen Fällen beobachtet hat, durch ihre Symptome (Dyspnoë, Erbrechen, Husten, Oedeme, kurze Dauer und völlige Erholung trotz des anfangs bedrohlichen Charakters) sehr an das gewohnte Bild des anaphylaktischen Shocks erinnern. Es ist ferner gewiß auffällig, daß Exantheme nach Erstinjektionen von Serum, Salvarsan, Arsenophenylglyzin erst nach einer Inkubation von 7—10 Tagen auftreten, und daß die

hyperergischen Reaktionen nach wiederholter Salvarsan- und Serumeinspritzung eine erhebliche Abkürzung der Latenzperiode aufweisen (Wechselmann, Schreiber, Moldovan, Cronquist, Alt u. a. m.); der Grund dieses Verhaltens braucht natürlich nicht in beiden Fällen derselbe zu sein (Zieler).

Die vom Antigenbegriff nicht abtrennbare Spezifität der Wirkung kann gleichfalls nicht mehr in dem strengen Sinne wie früher als unterscheidendes Merkmal gegenüber den Allergien gegen Nichtantigene verwendet werden. Patienten z. B., welche eine Ueberempfindlichkeit gegen intravenöse Salvarsaninjektionen erworben haben, vertragen Neosalvarsan in ziemlichen Dosen, ohne daß die eben erwähnten Anfälle ausgelöst werden, sind also nur auf ein ganz bestimmtes, nicht aber auf nahe verwandte Arsenpräparate eingestellt (Wechselmann, Gennerich); ebenso reagiert die hypersensibel gewordene Haut oft in spezifischer Weise nur auf jene Stoffe, welche das Entstehen der Allergie veranlaßten (Sauerland). Hochgradige Spezifität treffen wir auch bei einzelligen Organismen hinsichtlich der Angewöhnung an chemische Gifte, wie dies aus den chemotherapeutischen Erfahrungen bei Trypanosen, der Resistenzerhöhung von Bakterien gegen Sublimat, von Hefezellen gegen Fluoride etc. erhellt. Es bestehen übrigens Relationen zwischen spezifischer Antigenallergie und unspezifischer Allergie gegen Nichtantigene; so wissen wir, daß ein durch Antigen spezifisch beeinflußter Organismus eine veränderte unspezifische Reaktionsfähigkeit gegen Nichtantigene erwerben kann (s. S. 990).

Die Frage nach den Ursachen der Allergien gegen nichtantigene Stoffe läßt sich gegenwärtig weder in einheitlicher noch auch im Einzelfalle befriedigender Weise beantworten. Am genauesten studiert ist die Angewöhnung an Morphium. Faust wies nach, daß Morphiutiere eingeführtes Morphium mit steigender Toleranz immer rascher und vollständiger verbrennen lernen, während normale fast das ganze Giftquantum im Magendarmtrakt unverändert zur Ausscheidung bringen. Die Verbrennbarkeit des Morphiums scheint auf seiner Hydroxylgruppe zu beruhen; das Kodein, in welchem dieselbe durch CH_3 ersetzt ist, wird selbst bei längerer methodischer Zufuhr nicht zersetzt, und dieser mangelnden Oxydierbarkeit entspricht die Tatsache, daß eine Angewöhnung an Kodein nicht stattfindet (Bouma). Aehnlich wie gegen Morphium verhält sich der Organismus gegen Alkohol (Pringsheim), Atropin (Fleischmann, Cloetta) und Harmalagifte (Flury). Fausts Versuche reichen jedoch nicht aus, um zu erklären, warum der morphingewöhnte Körper auf hohe Dosen nur schwach oder gar nicht reagiert, da man unmöglich an eine so rasche Alkaloidverbrennung denken kann, wie sie bei der Schnelligkeit der Morphiumwirkung angenommen werden müßte (Cloetta); auch konnten Rübsamen, Hans Meyer und Gottlieb zeigen, daß der Organismus, speziell das Gehirn „giftimmuner“ Ratten $^1/_2$—1 Stunde nach der Injektion einer größeren Dosis noch immer viel Morphium enthält, ja sogar mehr, als das Gehirn gleichvergifteter normaler Tiere. Von der endgültigen Lösung des Problems ist man also zurzeit jedenfalls noch entfernt (Santesson, Egmond); daß man aber durch systematische Morphiumzufuhr eine Steigerung und Beschleunigung des Giftabbaues erzielen kann, steht fest und bietet ein großes Interesse im Hinblick auf die Vorstellungen, die über die Elimination von wiederholt parenteral einverleibten Eiweißantigenen und die Folgen solcher Vorgänge herrschen. — Für Digitalisstoffe besitzt das Darmrohr von Kaninchen zerstörende Eigenschaften, weshalb bei interner Darreichung nur im Magen, aber nicht mehr im Duodenum, im Harn, in den Faeces, Blut, Herz oder Leber Digitoxin oder Digitalin nachweisbar sind; bei Angewöhnung (bis zu 11 g Digitalispulver pro Tag und Kilogramm Kaninchen) werden diese Fähigkeiten erhöht (Lhoták). — Die „Arsenimmunität“ soll wieder auf einer verminderten Resorption des As_2O_3 beruhen, indem die Darmwand gegen den Arsenik gewissermaßen undurchlässig und so wie die anderen Schleimhäute gegen seine Aetzwirkung resistent wird. Gibt man arsengewöhnten Hunden das Gift subkutan, so gehen sie nach $^1/_{60}$ der per os tolerierten Dosis in wenigen Stunden ein (Cloetta, Hausmann); darnach scheint eine allgemeine Gewöhnung der arsenempfindlichen Gewebe an die spezifische Arsenwirkung nicht stattzufinden. — Bei der Angewöhnung an Kampfer wird die Fähigkeit der Zellen, das Gift durch Synthese mit Glykuronsäure in die unwirksame Camphoglykuronsäure überzuführen, erheblich gesteigert (Schmiedeberg & H. Meyer). — Hefezellen lernen einen bedeutenden Prozentsatz des sonst sehr giftigen Fluorammoniums in der Nährlösung ertragen, indem sie durch zunehmende Kalkspeicherung im Protoplasma das Fluorid in unlösliches, daher ungiftiges Fluorcalcium verwandeln (Effront).

Noch dunkler als der Mechanismus der Angewöhnung, die sich doch bisweilen auf eine Steigerung bekannter cellular-chemischer Entgiftungsprozesse zurückführen läßt, ist die durch nichtantigene Substanzen erworbene Ueberempfindlichkeit. In manchen Fällen mögen stoffliche Kumulationen, Speicherungen von Giften im Körper vorliegen, so daß leicht verständliche Summationswirkungen entstehen; bei der überwiegenden Mehrzahl solcher Phänomene läßt sich aber keine Giftretention nachweisen oder sie ist zwar vorhanden wie beim Salvarsan (H. RITTER), reicht aber nicht aus, um eine einfache Erklärung durch Summation zu ermöglichen. Man hat für derartige Vorkommnisse den Begriff der „funktionellen“ Kumulation geschaffen (LEWIN, ZIELER), d. h. die Vorstellung, daß wiederholte Reize, welche die Zellen treffen, bevor sie zur Norm zurückgekehrt sind, exzessive Reaktionen auslösen können; diese Definition paßt aber auch auf gewisse Antigenallergien cellulären Ursprunges, vornehmlich für die Ueberempfindlichkeit gegen Toxine. Im allgemeinen verursacht allerdings der Antigenreiz eine nachhaltigere Umstimmung der getroffenen Zellen als die Einwirkung von Nichtantigenen; doch lassen sich Beispiele genug anführen, welche diese Regel nach beiden Richtungen durchbrechen. So sah WECHSELMANN eine einmal erworbene Ueberempfindlichkeit gegen Salvarsan auch dann fortbestehen, wenn er zwischen die Injektionen ein Intervall von 3 Monaten legte, und PEREIRA CABRERA beobachtete „Chinin-anaphylaxie“ 15 Jahre nach der ersten Einspritzung des Alkaloids.

Im allgemeinen kann man aber wohl den Eindruck gewinnen, daß die Allergien gegen chemisch definierte und kristalloide Gifte cellulären Ursprunges sind und daß dabei Antikörper nicht intervenieren. Allerdings kann auch die systematische Zufuhr solcher und anderer (zwar kolloider, aber nichtantigener) Substanzen die Produktion antagonistischer Serumstoffe bewirken; dieselben unterscheiden sich aber von den Antikörpern beträchtlich, vor allem durch den Mangel der Spezifität, und sind wohl auch untereinander nicht gleichwertig. Sie reagieren jedoch mit den Substanzen, deren Einwirkung auf den Organismus ihre Entstehung veranlaßte, in vitro, und zwar in dem Sinne, daß die geänderte Reaktionsfähigkeit des wiederholt beeinflußten Körpers aus ihrem Vorhandensein zum Teil erklärt werden kann. — Ein interessantes Beispiel dieser Art enthalten die Arbeiten von HILDEBRANDT über das Dimethyl-o-toluidin, ein starkes Hämolysin, dessen Dibromderivate weniger hämotoxisch wirken als die Muttersubstanz. Behandelt man ein Tier längere Zeit mit solchen Derivaten, so wird es gegen Dimethyl-o-toluidin resistent und sein Serum schützt in vitro normale Erythrocyten gegen Oelsäure und Saponin. Der schützende Serumstoff ist thermostabil und nach HILDEBRANDT mit dem Cholesterin verwandt, da Kaninchen, innerlich oder subkutan mit Cholesterin behandelt, gegen Dimethyl-o-toluidin resistent werden. Die Bildung dieses chemischen Antikörpers soll durch Abspaltung der Alkylradikale aus den bromierten und alkylierten o-Toluidinen erfolgen, an welche sich dann lipophile, antihämolytische Stoffe anlagern. — Etwas näher dürften den echten Antikörpern gewisse unspezifische Fermente stehen, die im Serum auftreten, wenn man bestimmte Stoffe parenteral zuführt, die unter normalen Verhältnissen, d. h. bei oraler Einverleibung nicht unverändert in die Zirkulation gelangen, die also nach einem von ABDERHALDEN geprägten Ausdruck „blutfremd“ sind. Wie der Versuch im Reagenzglas lehrt, vermögen sie das korrespondierende Allergen, allerdings auch chemisch nahestehende Stoffe abzubauen und in einfachere Verbindungen zu zerlegen; sie sind zwar nicht in dem Sinne spezifisch wie die Antikörper, doch zeigen sie Anklänge an dieses Phänomen, indem z. B. nach Proteinen nur proteolytische, nach Kohlehydraten nur glykolytische Fermente entstehen. Einzelne finden sich in geringen Mengen schon im Blute und in den Geweben normaler Tiere, wie z. B. die peptolytischen Fermente beim gesunden Kaninchen und Meerschweinchen; man kann hierin ein Pendant zu den normalen, angeborenen Antikörpern erblicken. Letzteren ähnelt auch das atropinizide Serumferment, auf welchem die Immunität der Kaninchen gegen Atropin beruht (FLEISCHMANN, CLOËTTA, HEFFTER u. a.), indem der Schutzstoff das Gift in Tropin und Tropasäure spaltet. — WEINLAND machte die interessante Beobachtung, daß im Blute junger Hunde nach länger dauernder subkutaner Zufuhr von Rohrzucker das Ferment „Invertin“ auftritt, welches sich normalerweise nur im Darm findet. Nach ABDERHALDEN & KAPFBERGER, ABDERHALDEN & RATHMANN wird dieses Ferment durch 60° C inaktiviert, ist dialysabel, spaltet nicht nur Saccharose, sondern auch Milchzucker und Stärke, nicht aber Raffinose; ebenso entwickelt sich nach Milchzucker- und Stärkeinjektionen ein Invertin für Milchzucker, Stärke und Rohrzucker. Wahr-

scheinlich besitzen übrigens schon normale Katzen, Hunde und Kaninchen ein gewisses Vermögen, Saccharose parenteral abzubauen, da nach einer ersten intravenösen oder intraperitonealen Einspritzung größerer Mengen nur ein Teil (65 Proz.) im Harn eliminiert wird (HEILNER[4], MENDEL & KLEINER). — In diese Kategorie gehören auch die Untersuchungen von ABDERHALDEN, PINCUSSOHN, WEICHARDT & SCHITTENHELM, GRUBER, nach welchen die parenterale Zufuhr der verschiedensten Eiweißkörper, und zwar sowohl solcher, die nebenbei auch Antikörper bilden, als auch nichtantigener (wie Gelatine, höher- und niedermolekularer Peptone) das Erscheinen peptolytischer Fermente im Blutplasma veranlaßt. Dieselben spalten im Reagenzglase in ganz unspezifischer Weise die verschiedensten Proteine, Peptone, Polypeptide, was sich durch das geänderte Drehungsvermögen für die Ebene des polarisierten Lichtes, sowie durch die Bildung dialysabler Spaltprodukte in Gemischen von peptolytischem Serum mit adialysablen Eiweißkörpern zu erkennen gibt (ABDERHALDEN & PINCUSSOHN, ABDERHALDEN). Derartige peptolytische Fermente treten im Serum von Menschen und Tieren auch während der Gravidität auf infolge des Eindringens syncytialer Elemente, also blutfremder Stoffe, in die Zirkulation des mütterlichen Organismus; sie sind imstande, koaguliertes Placentargewebe oder aus Placenta hergestellte Peptone abzubauen und fehlen im Serum nichtgravider Individuen, so daß sich ihr Vorhandensein für die Schwangerschaftsdiagnose verwerten läßt (ABDERHALDEN & KIUTSI). Daß sie tatsächlich einer Einschwemmung von Chorionzellen ihre Entstehung verdanken, geht daraus hervor, daß nichtschwangere oder männliche Tiere die gleichen Serumeigenschaften gewinnen wie schwangere, wenn man ihnen Placentargewebe intraperitoneal einspritzt (ABDERHALDEN). Wichtig für die Auffassung des Verhältnisses der peptolytischen Fermente zu den Antikörpern der Eiweißantigene ist die Tatsache, daß auch die parenterale Zufuhr von arteigenem, nicht antigenem Material die Fermentbildung anregt, wie z. B. bei Hunden die Injektion des Blutes anderer Hunde, besonders bei Verschiedenheit der Rasse (ABDERHALDEN und KÄMPF). — Diese invertierenden und peptolytischen Fermente besorgen auch in vivo die raschere Aufspaltung blutfremder Substanzen, erleichtern dadurch ihre Elimination und gewinnen dann teleologisch die Funktion von Schutzkörpern (HEILNER[4], SCHITTENHELM, ABDERHALDEN), da die Anwesenheit von blutfremdem Eiweiß, Rohr- oder Milchzucker im Säftestrom nicht irrelevant ist, sondern Fieber erzeugt, die Niere schädigt und den Stoffwechsel erheblich stört (HEILNER[4], BINGEL, DAVIDSOHN & FRIEDEMANN[2] u. v. a.).

Diese zahlreichen, hier nur angedeuteten Analogien waren offenbar die Ursache, daß man sich so oft bemüht hat, auch das letzte trennende Merkmal der beiden Gruppen allergischer Phänomene aus dem Wege zu räumen, indem man nach der Methodik der Immunitätsforschung die Existenz von echten Antikörpern im Serum von Personen oder Tieren nachzuweisen suchte, die gegen chemisch definierte Gifte unter- oder überempfindlich waren. Diese Antikörper sollten bei der Giftgewöhnung nach Art der Antitoxine, bei der angeborenen oder erworbenen Ueberempfindlichkeit gegen giftige Medikamente nach Art der anaphylaktischen Reaktionskörper wirken.

In erster Hinsicht sei auf das Antimorphinserum (HIRSCHLAFF), das Antisolanin- (POHL) und Antialkoholserum (TOULOUSE D'EVELYN) verwiesen, welche durch die Untersuchungen von BASHFORD, BESREDKA, MORGENROTH u. a. als widerlegt zu betrachten sind. Die neueren Arbeiten über antitoxische Sera gegen das alkaloidartige Amanitatoxin (ABEL & FORD, FORD & SCHLESINGER) und die Glukoside aus Rhus toxicodendron (FORD) können hier übergangen werden, da sie an anderer Stelle (Bd. 1, S. 810 ff.) ausführlich besprochen sind und die an ihnen geübte Kritik mit der Tendenz unserer Darstellung übereinstimmt.

Die Versuche, die Ueberempfindlichkeit gegen Substanzen, die man als Nichtantigene anzusehen gewöhnt war, auf echte Antikörper zurückzuführen, und sie dergestalt unter die Antigenallergien, speziell die Anaphylaxie einzureihen, nahmen ihren Ausgang von der ätiologischen Analyse der sogenannten Idiosynkrasien. Man versteht unter dieser Bezeichnung eine besondere Körperbeschaffenheit vereinzelter Menschen, derzufolge die orale Aufnahme oder externe Applikation von bestimmten Stoffen, die sonst anstandslos vertragen werden, qualitativ abnorme und ungewöhnlich intensive Krankheitserscheinungen

nach sich zieht. Manche von diesen Stoffen, gegen welche Idiosynkrasien beschrieben wurden, sind als Antigene bekannt, wie Eiereiweiß, Schweine- oder Hammelfleisch, Muskelplasma von Krebsen oder anderen Crustaceen, Insektengifte, und in solchen Fällen unterliegt es natürlich keinen Bedenken, echte Antikörper als ätiologisches Moment des auffallenden Verhaltens der betreffenden Individuen anzunehmen, wenn auch die vorliegenden Beweise noch recht dürftig sind (s. S. 1124). Die Mehrzahl der Idiosynkrasien richtet sich aber gegen nichtantigene, chemisch bekannte Gifte*), deren Zahl sehr groß ist; nach Moro gibt es kaum einen Arzneikörper, nach dessen Anwendung man nicht bei manchen Menschen atypisch gesteigerte, „idiosynkrasische“ Reaktionen beobachtet hätte, an welchen sich besonders die Haut beteiligt, indem verschiedenartige Exantheme (Arzneidermatosen), vorwiegend Urticaria, Blasenbildungen, skarlatinöse oder papulöse Ausschläge, Juckreiz und Oedeme auftreten; bisweilen entwickeln sich bald nach der Einverleibung des Medikamentes heftigere Allgemeinsymptome (Cyanose, Dyspnoë, Ohnmacht, Schüttelfrost und Fieber, Durchfälle, Darmblutungen), welche rasch vorübergehen und in ihrer Totalität an den anaphylaktischen Shock gemahnen. Die Arznei-Idiosynkrasie eines Individuums besteht entweder nur gegenüber einer bestimmten chemischen Verbindung oder ihren nächsten Verwandten, weist also eine gewisse Spezifität auf, oder ein und dieselbe Person ist gegen mehrere Medikamente idiosynkrasisch, deren chemische Konstitution keine gemeinsamen Charaktere erkennen läßt. Beispiele letzterer Art finden sich bei Wechselmann, Zieler u. a. m., das prägnanteste wohl bei Mertens. (Intoleranz einer Patientin gegen Jodoform, graue Salbe, Sublimat, Brom, Veronal, Morphium, Bor, Zink, Erdbeeren und Krebse.) Nach Bruck, Klausner, Wolfsohn, Cruveilhier, Manoiloff soll nun auch hier die Ursache in einer besonderen Beschaffenheit des Blutserums der idiosynkrasischen Individuen liegen, welche Bruck und Cruveilhier direkt als das Vorhandensein echter Antikörper definieren. Die experimentelle Grundlage dieser Hypothese bildet der Versuch, die Ueberempfindlichkeit mit dem Serum der idiosynkrasischen Patienten heterolog und passiv auf Tiere zu übertragen nach Analogie der spezifischen Eiweißanaphylaxie (s. S. 1012). Die Autoren injizierten ursprünglich bei Meerschweinchen von 300—400 g 5 ccm Serum eines idiosynkrasischen Patienten subkutan und reinjizierten gleichfalls subkutan eine subletale Dosis des betreffenden Arzneistoffes nach einem Intervall von 24 Stunden oder mehreren Tagen; später wurden die experimentellen Bedingungen variiert, die Serum- und Arznei-Injektionen auch intraperitoneal und intravenös ausgeführt und statt der Meerschweinchen auch Kaninchen (Manoiloff) verwendet. Die vorbehandelten Tiere zeigen kurz nach der Einspritzung des Giftes Symptome, welche eine gewisse äußere Aehnlichkeit mit den Erscheinungen der experimentellen Meerschweinchenanaphylaxie darbieten sollen und sehr intensiv sein können; in manchen Fällen erfolgt ziemlich akut (nach wenigen Sekunden bis mehreren Stunden) der Exitus und der Sektionsbefund kann dann mehr oder weniger dem typisch anaphylaktischen gleichen (Blähung und Oedem der Lunge). Normale Meerschweinchen oder solche, die statt „idiosynkrasischen“ normales Menschenserum erhielten, reagieren auf gleiche Giftmengen gar nicht oder wenigstens nicht unmittelbar.

Durch diese Experimente scheint aber der Nachweis von Antikörpern nach Art der anaphylaktischen Reaktionskörper nicht erbracht. Zunächst läßt sich vom technischen Standpunkte einwenden, daß ganz enorme, an die Letalitätsgrenze streifende Giftmengen (Jodkali, Jodoform, Antipyrin, Brom und Chinin) erforderlich waren, um bei den mit idiosynkrasischem Serum vorbehandelten Tieren eine intensivere und schnellere Reaktion zu erzielen als bei den Kontrollen, während beim idiosynkrasischen Menschen z. B. ein Stäubchen Jodoform

*) Zu diesen Substanzen gehört auch der Staub, der sich bei der gewerblichen Verarbeitung ausländischer Holzarten (Mahagoni-, Rosen-, Sandel-, Satin- oder Atlas-, Mouli-Holz) bildet. Die wirksamen Stoffe sollen alkohollösliche, alkaloidähnliche Körper sein, beim Satinholz das Chloroxylonin (Wechselmann). Nur einzelne Individuen sind überempfindlich und reagieren auf kleinste Mengen Holzstaub, die auf die Haut gelangen, mit Dermatitis; sie werden nach dem Ueberstehen des ersten Anfalles entweder refraktär oder zunehmend hypersensibel (Wechselmann, Siegheim, Balban, Czimatis & Hagemann). — Bei Tieren erzielte Stein durch allmählich steigende Dosen hautschädigender Stoffe eine gegen die Norm erhöhte Toleranz, also eine Allergie der Haut; beim Menschen beobachtete Stein erworbene Ueberempfindlichkeit gegen Sublimat, Sauerland gegen Jothion- und Salicylsalben.

genügt, um die heftigsten Symptome zu bekommen. Auch erfahren wir nicht, ob die experimentell erzeugte Ueberempfindlichkeit spezifisch war d. h. ob die Tiere nicht auch gegen andere Gifte durch die Vorbehandlung mit idiosynkrasischem Serum eine Resistenzverminderung erfahren (Volk), was um so notwendiger wäre, als Injektionen von Serum, Albumosen, Jodkali, Bouillon die Widerstandsfähigkeit gegen die verschiedensten Agentien herabsetzen. (Stejskal, Kraus, Heilner, Volk u. v. a.). Drittens ergaben die nach obigem Schema angestellten Uebertragungsversuche nur bei Jodkali-, Jodoform-, Antipyrin-, Sublimat-, Brom- und Chininidiosynkrasie positive Resultate, denen jedoch auch zweifelhafte oder negative gegenüberstehen (Volk, Zieler, Bloch, Bruck, Kyrle, Klausner); bei anderen Formen medikamentöser, klinisch ganz ähnlicher Ueberempfindlichkeit (gegen Hg, Salicylsäure, Veronal, Salvarsan, Fibrolysin, Absinth) waren völlige Mißerfolge zu verzeichnen (Bruck, Klausner, Friedmann, Volk, Zieler, Hoffmann & Jaffé, Lesné & Dreyfus). Ferner wirken alle bekannten Anaphylaktogene bei parenteraler Zufuhr am besten oder sogar ausschließlich, die Jodoformidiosynkrasie manifestiert sich dagegen nur bei Aufbringen des Mittels auf die Haut, nicht aber bei Aufstreuen auf hautentblößte Wundflächen oder nach Injektionen, wenn nur die Haut selbst sicher vor jedem Kontakt geschützt wird (Volk); dieses Verhalten, dem wir auch bei anderen Idiosynkrasien begegnen, ist mit Antikörpern im Blute als Ursache der Ueberempfindlichkeit nicht zu vereinen und spricht eher für einen cellulären und regionären Grund der abnormen Reaktion. Schließlich sind die Arzneiidiosynkrasien beim Menschen meist angeborene Zustände; selbst dort, wo sie nachweislich erworben werden können, wie beim Salvarsan, beim Chinin, beim Hg etc. hängt die Erzielung der Ueberempfindlichkeit nicht vom Medikament und der Art seiner Anwendung, sondern von unbekannten Eigenschaften des Individuums ab („geweckte Idiosynkrasie" nach Jadassohn). Würde es sich um Antikörper handeln, so müßte gerade das Umgekehrte der Fall sein, die wiederholte Zufuhr des Antigens müßte viel häufiger die Hypersensibilität erst hervorrufen, die wir bis jetzt nur in der kongenitalen Form kennen. Durch die Annahme präexistierender normaler Antikörper (Bruck) ist die Forderung nach der immunisatorischen Erzeugung solcher Prozesse beim Menschen und nach der Darstellung resp. Steigerung der hypothetischen Antikörper auf diesem Wege noch nicht erledigt. In diesem Sinne wäre auch zu verlangen, daß sich Tiere z. B. Meerschweinchen mit Arzneikörpern aktiv sensibilisieren lassen, derart, daß sie durch ein- oder mehrmalige Einspritzung eine spezifische Ueberempfindlichkeit akquirieren, und daß im Serum derselben ähnliche Stoffe auftreten, wie sie Bruck und Klausner bei den idiosynkrasischen Personen voraussetzen. Cruveilhier[3] will nun allerdings aktive Antipyrinüberempfindlichkeit beim Meerschweinchen und heterologe passive Uebertragung vom Kaninchen auf das Meerschweinchen erzielt haben; seine Versuche sind aber technisch nicht einwandfrei und lassen den Nachweis der Spezifität vermissen. Sonst waren alle Ergebnisse in dieser Richtung negativ (Volk, Friedberger & Ito[2]); auch durch wiederholte Salvarsaninjektionen werden weder Kaninchen noch Meerschweinchen gegen diese Droge überempfindlich (Auer[5], Lesné & Dreyfus).

Für die Jodidiosynkrasie wäre übrigens eine Erklärung als Antigen-Antikörperreaktion immerhin möglich. Obermayer & Pick, sowie später H. Freund haben mit Hilfe der Präzipitinreaktion festgestellt, daß die Antikörper, welche durch Jodeiweißinjektionen entstehen, mit Jodeiweiß ohne Unterschied seiner Abstammung, sogar mit jodiertem arteigenem Eiweiß reagieren. Wolff-Eisner hat dementsprechend die Jodidiosynkrasie als eine Antigenallergie, und zwar als Eiweißanaphylaxie aufgefaßt; sie soll auf angeborenen oder durch Jodzufuhr entstandenen Antikörpern gegen Jodeiweiß beruhen, die mit neuerlich zugeführtem Jod resp. mit dem daraus gebildeten Jodeiweiß unter anaphylaktischen Erscheinungen zusammentreten. Die Experimente, auf welche sich diese Hypothese (der auch Friedberger & Ito, Schittenhelm & Ströbel, Bruck, Moro beipflichten) zu stützen vermag, werden an anderer Stelle dieses Artikels ausführlich abgehandelt; hier genügt es, darauf hinzuweisen, daß sich derartige Gesichtspunkte auf andere Arzneiidiosynkrasien nicht anwenden lassen, da wir Kuppelungen der betreffenden Stoffe mit Eiweiß, die eine „konstitutive Spezifität" besitzen würden, nicht kennen. Noch bedeutungsvoller scheint es, daß sich nicht einmal alle Idiosynkrasien gegen Jodverbindungen diesem Ideengange anpassen lassen. Bloch hat gezeigt, daß die Jodoformidiosynkrasie höchstwahrscheinlich nicht humoraler, sondern cellulärer Natur ist, da transplantierte Hautlappen von Idiosynkratikern auf normalen Menschen rasch zugrunde gehen,

wenn man sie mit Jodoform bestreut; auch ist es nicht das Jod, auf welches die Haut solcher Individuen exzessiv reagiert, sondern der Methanrest, indem $CHCl_2J$, CH_3Cl, CH_3Br, Dimethylsulfat oder Toluolsulfosäuremethylester ähnlich wirken wie Jodoform, während sich Jodsubstitutionsprodukte mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen als indifferent erwiesen. Nach Bloch sollte man daher eher von einer Methyl- oder Methinüberempfindlichkeit als von einer Jodoformidiosynkrasie sprechen.

Nach allem lassen die geschilderten Experimente nur den Schluß zu, daß das „idiosynkrasische" Serum schwerere Schädigungen setzt, als das normale, daher auch die Giftresistenz stärker vermindert; ob man soweit gehen darf, zu behaupten, daß die besondere Beschaffenheit des Blutes (Serums) in vereinzelten Fällen die Ursache der Idiosynkrasie darstellt und daß der Zustand daher passiv übertragbar ist, bleibt sehr fraglich. Für die Auffassung der medikamentösen Idiosynkrasien als Antigen-Antikörperreaktionen liegen jedenfalls keine Beweise vor, und sind die bisher ermittelten Tatsachen nicht geeignet, die Abgrenzung der Immunitätsvorgänge von den allergischen Zuständen gegen (chemisch definierte) Nichtantigene zu verwischen.

Fassen wir nun die **Immunitätsallergien** näher ins Auge, so fällt es schwer, diesen großen Komplex in ein natürliches System zu bringen. Das wäre wohl erst dann realisierbar, wenn wir alle Antigene und Antikörper rein darstellen könnten und wenn uns der Mechanismus ihrer Reaktionen im lebenden Tiere genau bekannt wäre. Gegenwärtig studieren wir aber meist nur die Wirkung von Substraten, denen wie z. B. Bakterienzellen, Eiweißlösungen mehrere antigene neben anderen Funktionen zukommen. Demzufolge präsentieren sich auch die Wirkungen der antikörperhaltigen Sera auf ihre Antigene schon im Reagenzglase meist nicht als einheitliche Erscheinungen, sondern als schwer zu analysierende Interferenzphänomene, welche überdies wie alle Kolloidreaktionen, nicht nur von der chemischen Konstitution der reagierenden Körper, sondern auch von ihren physikalischen Zuständen, von quantitativen Verhältnissen, von der Gegenwart von Elektrolyten, von der Zeit, in der sie ablaufen, bestimmt werden. Wenn wir bei dieser Sachlage von bestimmten Antigenen und Antikörpern sprechen, so können damit nur bestimmte Wirkungen gemeint sein, die unter ganz speziellen Versuchsbedingungen zutage treten. Da uns zu ihrem Studium vielfach nur das Experiment zu Gebote steht, welches zu ihrer Annahme und Benennung geführt hat, muß es oft unentschieden bleiben, ob es sich tatsächlich um besondere Körper handelt und welche Beziehungen zwischen ihnen herrschen. Noch schwieriger gestaltet sich die Erforschung der Antigen-Antikörperreaktionen, die im lebenden Tier ablaufen, da hier der Wahl der das Resultat bestimmenden Faktoren engere Grenzen gezogen sind.

Einen Versuch, die Einteilung aller Immunitätsprozesse auf ein einziges Prinzip zu basieren, hat Nicolle[3] gemacht, indem er sich an die Auffassungen anlehnte, welche Pfeiffer, Weichardt, Friedemann & Isaac gelegentlich der experimentellen Bearbeitung verschiedener Probleme gewannen. Er nahm an, daß jedes Antigen, sei es nun eine Zelle, ein Eiweißkörper oder ein Toxin, im Organismus die Bildung von zwei verschiedenen Antikörpern veranlaßt, eines Koagulins und eines Lysins, welche mit ihrem Antigen nach den Gesetzen der Kolloide reagieren. Er unterscheidet darnach: 1) Cytokoaguline (Agglutinine) und Cytolysine. 2) Albuminokoaguline (Präzipitine) und Albuminolysine (= substances sensibilatrices, Eiweißambozeptoren). 3) Toxinokoaguline (Antitoxine) und

Toxinolysine. Alle Allergien (Immunität und Hypersensibilität) sind auf die Wirkung von Koagulin und Lysin zu beziehen, und zwar in folgender Weise: die Koaguline „kondensieren" die Antigene und schützen so den Organismus, sie wirken ohne Komplement, die Lysine befreien mit Hilfe des Komplementes aus den Antigenen (Zellen, Rohendotoxinen, Rohtoxinen) die „wahren" Gifte durch Lösung (Aufspaltung) und führen so zur Intoxikation. Da immer, auch im Normalserum beiderlei Stoffe vorhanden sind, so erfolgt stets zunächst eine Koagulation, dann Lyse. Der Endeffekt hängt einerseits von dem Dominieren und der absoluten Menge einer Komponente, andererseits davon ab, ob viel oder wenig Antigen und ob es in leicht löslichem Zustande eingeführt wurde. Stürmische Lyse großer Antigenmengen bedingt foudroyante Symptome, weil bedeutende Giftmengen plötzlich in Freiheit gesetzt werden. — Es ist aber zunächst schon fraglich, ob „Koagulin" und „Lysin" in allen Fällen als zwei differente Antikörper gegen ein identisches Antigen aufgefaßt werden dürfen oder ob nicht zuweilen den beiden Antikörpern chemisch verschiedene Antigene entsprechen. Artfremde Erythrocyten z. B. erzeugen Koaguline (Präzipitine und Agglutinine) und Lysine (Hämolysine); sie lassen sich aber in zwei Bestandteile zerlegen, von welchen der eine, das Hämoglobin, nicht lysinogen wirkt, sondern nur Agglutinine und Präzipitine bildet, während die Stromata vornehmlich die Lysinproduktion anregen (LEVENE). Nun sehen wir weiters gerade in dem angezogenen Beispiel, daß sowohl Hämoglobin wie Stromata spezifische Hypersensibilität (Anaphylaxie) hervorrufen, die bei ersterem wohl auf das Vorhandensein des „Koagulins" entgegen der Ansicht von NICOLLE zurückgeführt werden müßte. — Ob im Organismus, speziell in der Blutbahn ausgedehntere Koagulationsvorgänge im Sinne der in vitro zu beobachtenden Agglutination oder Präzipitation stattfinden, ist unentschieden und wird von manchen Autoren (v. GRUBER, KRAUS & STERNBERG, ROSTOSKI, MICHAELIS & OPPENHEIMER) direkt in Abrede gestellt; Koagulationen bedeuten auch keinen Schutz gegen chemischen Abbau, sondern wie wir aus der Lehre von den peptischen und tryptischen Fermenten wissen, das gerade Gegenteil (FRIEDEMANN[3]). Ferner ist es noch unbewiesen, daß die Wirkung der Albumino- und Cytolysine überhaupt auf einem chemischen Abbau des Antigens beruht, daß durch diese hypothetische Aufspaltung Gifte in Freiheit gesetzt werden, ja. daß die physiologischen Erscheinungen, die auf solche Antikörper zurückzuführen sind, das Bild der Vergiftung repräsentieren; in einzelnen Fällen könnte es sich wie beim anaphylaktischen Shock um eine rein physikalische Störung handeln (s. S. 1113). Endlich ist die Annahme der „Toxinolysine" experimentell unbegründet (s. S. 958).

Die Auffassungen von LANDSTEINER über das Wesen der Immunitätsreaktionen und die darauf gegründete Einteilung derselben in zwei Gruppen, die den Ideen LANDSTEINERS teilweise nachgebildete Resonanztheorie von TRAUBE u. a. m. sind zwar bedeutungsvoll geworden, indem sie gegenüber einseitig chemischen Vorstellungen die physikalischen Eigenschaften von Antigen und Antikörper betonen, lassen sich aber nicht als Leitmotive für eine geordnete Darstellung der bisher bekannten Tatsachen auf dem Gebiete der Antigenallergien verwenden.

Um die komplizierte Materie etwas übersichtlicher zu gestalten, wollen wir die allergischen Reaktionen des spezifisch vorbehandelten Organismus gegen die Infektion mit lebenden Mikroorganismen zunächst ausschalten, schon mit Rücksicht auf die eingehende Bearbeitung dieses Themas in anderen Kapiteln des Handbuches. Bei wiederholter Zufuhr pathogener Keime hängt die Reaktion des infizierten Körpers nicht nur vom Vorhandensein besonderer Antikörper und cellulärer Fähigkeiten ab, sondern auch von der Vermehrungsgeschwindigkeit und anderen größtenteils unbekannten Eigenschaften der Erreger, die wir unter dem Sammelnamen der Virulenz (Aggressivität) zusammenfassen. Dadurch erfährt dieser Teil des Problems, die antiinfektiöse Immunität, eine weitere Komplikation und erheischt die Anwendung anderer Gesichtspunkte, die für die Allergie gegen nicht vermehrungsfähige Antigene gar nicht in Betracht kommen.

Die Allergien gegen nicht vermehrungsfähige Antigene lassen sich nun in zwei Abteilungen sondern:

I. Die Allergien gegen Toxine.

Die Antigene, welche den Charakter dieser Gruppe am reinsten repräsentieren, sind die echten Bakterientoxine, in erster Linie das Diphtherie- und Tetanus-, dann das Botulismus- und Dysenterietoxin. Sie stellen kolloidale Stoffwechsel- und Sekretionsprodukte der Bakterienzelle dar, konnten bisher nicht in eiweißfreiem Zustande gewonnen werden und vermögen bei parenteraler Zufuhr nur eine einzige Art von Antikörpern zu bilden, die Antitoxine; E. P. Pick hat sie aus letzterem Grunde als monovalent wirkende Antigene bezeichnet. Die Antitoxine sind spezifische Serumstoffe; sie reagieren mit den korrespondierenden Toxinen (Haptinen 1. Ordnung nach Ehrlich) in vitro nach dem Gesetz der multiplen Proportionen, und zwar ohne daß Komplement an der Reaktion partizipiert. Der Effekt der Reaktion, die ohne sichtbare Phasenänderung abläuft, besteht stets in einer partiellen oder totalen Aufhebung der toxischen Antigenwirkung.

Man hat vielfach versucht, neben den Antitoxinen noch andere Antikörper der Toxine nachzuweisen, jedoch ohne entscheidenden Erfolg. Nicolle & Pozerski[1] fanden zwar, daß das Serum von Meerschweinchen, die sie eine Zeitlang mit kleinen Dosen ($^1/_{50}$ der Dos. let.) von Tetanus- oder Diphtherietoxin behandelt hatten und die schließlich geringen, subletalen Giftmengen erlagen, also überempfindlich geworden waren, mit der korrespondierenden Giftlösung eine scheinbar spezifische Komplementablenkung lieferte, und schließen daraus auf die Existenz besonderer Toxinantikörper mit Ambozeptortypus (Toxinolysine), die sie auch als Ursache der Toxinüberempfindlichkeit ansehen. Armand-Delille[3] bestätigte die Angaben von Nicolle & Pozerski für die Sera von Diphtherie- und Tetanuspferden, in welchen besonders bei ausgeprägter Ueberempfindlichkeit neben Antitoxinen spezifisch komplementbindende Stoffe vorkommen sollen, während Poujol & Delanoe bei hochimmunisierten Diphtheriepferden, die allerdings keine Symptome von Ueberempfindlichkeit darboten, negative Ergebnisse erzielten, ebenso Kreuter mit Tetanusserum von Pferden und kranken Menschen. Sehr genaue Untersuchungen verdanken wir Schürmann & Sonntag. Sie konnten in zahlreichen Tetanusheilsera verschiedenster Provenienz, die nach differenten Methoden (filtrierte und unfiltrierte Kulturen als Antigen) hergestellt waren, niemals komplementbindende Stoffe von spezifischem Charakter auffinden, wohl aber erhielten sie mit Tetanus-, Diphtherie-, Tuberkulose-Serum (Höchst) als „Antikörper“ und Tetanuskulturbodensatz oder Toxin, Diphtheriekulturbodensatz oder Toxin, Tuberkulin, Meningokokkenextrakt als „Antigenen“ unspezifische Komplementbindung d. h. Hemmung der Hämolyse. Sie nehmen daher in diesen Immunsera einen Reaktionskörper gegen eine allen Antigenen gemeinsame Substanz an, die sie nicht näher bezeichnen. Diese Substanz könnte aber das Wittepepton sein, welches in Toxinlösungen, Tuberkulin, Bakterienpräparaten stets vorkommt und nach den Arbeiten von Wassermann & Citron die Fähigkeit hat, bei immunisatorischer Anwendung (Kaninchen) Antisera zu liefern, mit denen es eine intensive Komplementhemmung bewirkt; nach Müller & Suess, Wassermann & Citron, Fukuhara[4] können übrigens die verschiedensten Normal- und Immunsera im Vereine mit Pepton die Komplementfunktion beeinträchtigen. Keinesfalls handelt es sich aber nach den Arbeiten von Schürmann & Sonntag um spezifische „Toxinambozeptoren“.

Die Methode der Komplementbindung erscheint überhaupt nicht geeignet, um für sich allein den Nachweis echter spezifischer Antikörper zu ermöglichen. So hat Graetz[4] gezeigt, daß das Serum von Kaninchen, die man mit Leucin oder Tyrosin, also chemisch definierten Substanzen, behandelt, Komplementdeviation mit Lösungen dieser Stoffe gibt, und im selben Sinne sprechen die Erfahrungen, die man bei der Wassermannschen Reaktion, bei der Erzeugung komplementablenkender Sera mit alkoholischen Bakterienextrakten (Levaditi & Mutermilch, Citron & Klinkert), bei der Immunisierung mit Dibromdimethyl-o-toluidin (Hildebrandt), Lecithin (Borissjak, Sieber & Metalnikow) etc. gemacht hat. Auf anderen Wegen als durch die Komplementreaktionen neue

Antikörper der Toxine zu finden, ist jedoch noch weniger geglückt, wie die folgenden Ausführungen lehren.

Die Allergie gegen Toxine äußert sich in der Regel als Unter- oder Unempfindlichkeit (antitoxische Immunität), entsprechend der vitro-Funktion ihrer Antikörper und konform der Tatsache, daß die verminderte Reaktionsfähigkeit mit antitoxinhaltigem Serum auf normale Tiere der gleichen oder anderer Species übertragen werden kann (passive antitoxische Immunität). Es ist aber von größter Bedeutung, daß der Antitoxingehalt des Serums also das humorale Moment nicht genügt, um alle Fälle von immunisatorisch entstandener erhöhter Toxinresistenz zu erklären; so steht bei Pferden die hohe Immunität gegen Diphtheriegift oft im Gegensatze zu dem minimalen Antitoxingehalt des Serums und VAILLARD konnte Kaninchen mit Tetanussporen gegen Tetanusgift aktiv immunisieren, ohne daß Antitoxin im Blute nachweisbar war. Hier muß die Immunität celluläre (histogene) Ursachen haben; EHRLICH und die Anhänger der „Seitenkettentheorie“ meinen, daß es sich um einen „Rezeptorenschwund“, um einen durch die Immunisierung bedingten Verlust der giftbindenden Gruppen lebenswichtiger Zellen handelt, und führen als Stütze dieser Ansicht die Befunde von KOSSEL, TSCHISTOWITSCH, CAMUS & GLEY an, nach welchen die Erythrocyten von mit Aalblut lange behandelten Kaninchen ihre Empfindlichkeit gegen dieses Gift einbüßen.

Außer der eben erwähnten Form der Toxinallergie kennt man schon seit längerer Zeit auch eine Ueberempfindlichkeit gegen echte bakterielle Toxine.

v. BEHRING[1] machte bereits 1893 die Wahrnehmung, daß Pferde, Schafe und Ziegen bei der Immunisierung mit Diphtherie- oder Tetanustoxin so überempfindlich werden können, daß sie bereits auf $^1/_{1000}$, ja $^1/_{1000000}$ derjenigen Dosis stark reagieren, welche für normale Tiere derselben Gattung noch indifferent ist, ja, daß sie auf den hundertsten Teil der Giftdosis eingehen, die sonst bloß eine vorübergehende Reaktion hervorruft. Solche Tiere können nun ein Serum von hohen giftneutralisierenden Fähigkeiten, also von bedeutendem Antitoxingehalt liefern, weshalb v. BEHRING diese Erscheinung als paradoxe Reaktion bezeichnete. Aehnliches berichteten später WLADIMIROFF[1], BRIEGER, SALOMONSEN & MADSEN. — KNORR, sowie v. BEHRING & KITASHIMA haben diese Toxinüberempfindlichkeit auch an kleineren Versuchstieren weitergeprüft und gefunden, daß besonders Meerschweinchen bei aktiver Immunisierung mit Tetanus- oder Diphtheriegift so hochgradig hypersensibel werden, daß sie schließlich auf $^1/_{700}$—$^1/_{800}$ der Dosis letalis minima eingehen; sie schließen eine Kumulativwirkung aus, weil die Gesamtmenge des injizierten Giftes nur einen Bruchteil der tödlichen Dosis betrug. Hierher gehört auch das „paradoxe Phänomen“ von KRETZ, der fand, daß Normaltiere auf die Injektion äquilibrierter Toxin-Antitoxin-Gemische nicht reagieren, daß dagegen spezifisch vorbehandelte mit einer lebhaften Reaktion und Antitoxinbildung antworten. — In neuerer Zeit haben sich LOEWI & MEYER mit diesem Thema beschäftigt. Sie bestimmten die kleinste Dosis eines Tetanustoxins, welche bei Kaninchen (von 1200 g) am Hinterschenkel subkutan injiziert, eben noch lokalen Tetanus auslöste, mit 25 + ms p. g. Körpergewicht; bei subkutaner Injektion an der Vorderpfote genügten schon 6—10 + ms, bei intraneuraler 0,06 + ms. Hatten nun die Kaninchen nach intraneuraler oder an der Vorderpfote ausgeführter Subkutaninjektion einen leichten lokalen Tetanus überstanden, so rief die subkutane Vergiftung am Hinterschenkel mit unterschwelligen Giftmengen (4—5 + ms) schweren lokalen, ja allgemeinen tödlichen Tetanus hervor. Doch mußte ein Intervall von längerer Dauer (20 Tagen) eingehalten werden; wurde die 2. Injektion gleichzeitig oder wenige Tage nach der ersten gemacht, so blieb ein verstärkter Effekt aus. Nach präventiver intraneuraler Injektion erstreckte sich die Ueberempfindlichkeit nicht nur auf das vergiftete Segment des Rückenmarkes, sondern auch auf

die motorischen Zentren in der ganzen Ausdehnung der Vorderhörner. — Auch de Waele[1] versuchte bei Meerschweinchen und weißen Mäusen durch einmalige Vorbehandlung mit Toxin (Diphtheriegift, Ricin) Ueberempfindlichkeit hervorzurufen; dieselbe war aber nur sehr schwach ausgeprägt, indem erst knapp subletale Toxindosen bei den „überempfindlichen" Tieren Exitus hervorriefen, und dauerte wenige Tage, um dann einer ausgesprochenen Immunität Platz zu machen. Es scheint sich demnach hier um additionelle Giftwirkungen oder um eine Art „negativer Phase" gehandelt zu haben, wie sie durch den Verbrauch normaler Schutzkräfte bedingt wird und bei jeder aktiven Immunisierung beobachtet werden kann (Doerr[4]).

Sucht man nach einer Erklärung für die Toxinüberempfindlichkeit, so sind zunächst zwei wichtige Tatsachen in Erwägung zu ziehen. Erstens reagieren die toxinüberempfindlichen Tiere auf das Gift meist mit denselben Symptomen wie normale, auf Tetanustoxin also mit Tetanus, auf Diphtherietoxin mit Infiltrat, Exsudat, Tod nach entsprechender Inkubation*). Bei jeder Form von Toxinüberempfindlichkeit sehen wir also andere, der primären Antigenwirkung entsprechende Erscheinungen und der Mechanismus dieser Prozesse muß daher verschieden sein von dem der Eiweißanaphylaxie, wo die Phänomene der Hypersensibilität stets die gleichen sind, mögen die verwendeten Antigene auch noch so sehr differieren. Bei der Toxinüberempfindlichkeit wird das Tier durch das Antigen vergiftet, bei der Eiweißanaphylaxie wirkt nicht das Antigen, sondern seine Reaktion mit dem Antikörper, wobei entweder immer dasselbe giftige Produkt entsteht oder der physikalische Vorgang der Reaktion trotz Verschiedenheit der Antigene und Antikörper eine identische Schädigung des Körpers involviert. Friedemann[8] hat, um speziell diesen Unterschied zu unterstreichen, die Toxinüberempfindlichkeit als isotoxische bezeichnet und der heterotoxischen gegen Eiweißantigene gegenübergestellt. Zweitens läßt sich die Toxinüberempfindlichkeit nicht passiv auf normale Tiere übertragen; im Serum von Tieren, die überempfindlich gegen echte Toxine sind, konnten stets nur giftneutralisierende, normale Tiere schützende, nie jedoch die Giftwirkung steigernde Stoffe nachgewiesen werden. Damit entfällt jede Basis, für die Toxinüberempfindlichkeit besondere, von den Antitoxinen verschiedene Antikörper (Toxinolysine Nicolles) als Ursache anzunehmen.

Die Unmöglichkeit einer passiven Uebertragung der Toxinüberempfindlichkeit behält ihre prinzipielle Bedeutung trotz der in neuerer Zeit vielfach angestellten und von Erfolg begleiteten Versuche, die Wirkung von Toxinen dadurch zu steigern, daß man sie im Reagenzglase mit frischem, komplementhaltigem Serum von normalen Meerschweinchen oder Kaninchen behandelte. Neufeld & Dold, Dold & Ungermann, de Waele vermochten auf diesem Wege bei Diphtherie- und Tetanustoxin, Ricin, Cobragift eine Abkürzung der Inkubationsperiode zu erzielen, erklären das Phänomen aber nicht mit der Annahme von besonderen, von den Antitoxinen verschiedenen „Toxinambozeptoren", welche die Toxine mit Hilfe von Komplement zu giftigeren Produkten abbauen, sondern so, daß die Lipoide und das Lecithin des frischen Serums das Toxin an sich

*) Bei hochimmunisierten Pferden scheinen Ausnahmen von dieser Regel vorzukommen. v. Behring[3] gibt an, daß Tetanuspferde, die überempfindlich wurden und daran zugrunde gingen, keine Tetanussymptome darboten, und Metschnikoff vermißte bei überempfindlichen Diphtheriepferden die für dieses Toxin charakteristischen Störungen. Brieger beschreibt wieder das gegenteilige Verhalten bei Ziegen. — Kleine Versuchstiere (Kaninchen, Meerschweinchen) verenden stets unter den pathognomonischen Zeichen der Toxinwirkung, auch bei hochgradigster Ueberempfindlichkeit d. h. nach der Injektion kleinster Toxinmengen.

reißen und dabei rein physikalisch als Lösungsmittel wirken. Dies geht daraus hervor, daß auch Lecithin (de Waele, Dold & Ungermann), Phosphatide aus Hirnsubstanz wie Kephalin, Lecithin, Protagon (Laroche & Grigaut), Pyocyanase (Morgenroth) Toxine aktivieren, daß ein Ueberschuß der Lipoïde eine Abschwächung zur Folge hat und daß Lecithin auch die Giftigkeit von nichtantigenen Alkaloïden (Coniin, Strychnin, Brucin, Cocaïn) erhöht (de Waele). In allen diesen Experimenten blieb übrigens die primäre Toxinwirkung erhalten. Von Dold & Ungermann, Neufeld & Dold, Friedberger liegen allerdings Berichte vor, wonach aus Meerschweinchenkomplement und Tetanustoxin akute Gifte gewonnen werden können, welche nicht Tetanus, sondern einen tödlichen, dem anaphylaktischen ähnlichen Shock erzeugen; ihre Deutung ist jedoch sehr zweifelhaft (vgl. das Kapitel Anaphylatoxine).

Die Toxinüberempfindlichkeit kann demnach nur auf besondere erworbene Fähigkeiten der reagierenden Zellapparate zurückgeführt werden.

Zunächst könnten die Antitoxine selbst unter Umständen auch Ueberempfindlichkeit bedingen. Nach Ehrlichs Auffassung beruht die Toxinwirkung darauf, daß das Protoplasma wichtiger Zellen besondere Bestandteile, Rezeptoren enthält, welche eine spezifische Affinität zur haptophoren Gruppe des Toxinmoleküles besitzen. Ist die Bindung zwischen Zellrezeptor und toxophorer Gruppe des Giftmoleküles eingetreten, so geraten die Zellen unter den Einfluß der toxophoren Gruppe; ihr weiteres Schicksal, und, wenn sie lebenswichtig sind, das ihres Trägers hängt nun davon ab, ob soviel Gift verankert wurde, daß jede Funktion aufhört, oder ob die gebundene Giftmenge nur eine transitorische Störung verursacht. Im letzteren Falle werden die vom Toxin besetzten und hierbei geschädigten Rezeptoren vom Zellprotoplasma im Uebermaße regeneriert und schließlich als Antitoxin ans Blut abgegeben. Kretz faßt nun die gesteigerte Giftempfindlichkeit als jene Reaktionsperiode auf, in welcher die regeneratorische Rezeptorenvermehrung in den lebenswichtigen Zellen bereits eingetreten, die Abstoßung der überschüssigen Rezeptoren in die Zirkulation aber noch nicht erfolgt ist (sessile Rezeptoren). Findet in diesem Moment eine erneute Giftzufuhr statt, so werden sich die Zellen viel stärker mit Toxin beladen, als im Normalzustande, der Organismus wird auf eine gleiche Giftdosis hyperergetisch reagieren. Nun ist aber das absolute Toxinquantum, welches ein hypersensibles Tier tötet, viel kleiner als die Dosis letalis minima für ein normales und um diese Tatsache zu erklären, nimmt Kretz an, daß die Toxinverteilung im immunisierten Tiere in der Phase der sessilen Rezeptoren eine Aenderung erfährt. Es binden nämlich nicht nur lebenswichtige, sondern auch untergeordnete Zellen Toxin; ihre Avidität zum Gift ist aber nach Kretz bedeutend geringer. Wird daher die Rezeptorenzahl an den lebenswichtigen Zellen vermehrt, so muß die auf sie entfallende Toxinquote eine Steigerung erfahren, sie werden daher schon von einer kleineren Giftdosis elektiv den tödlichen Anteil binden. Ebenso besitzen die etwa im Blute kreisenden Rezeptoren (Antitoxine) eine reduzierte Avidität, vermögen daher das Tier nicht zu schützen.

Die Richtigkeit dieser Theorie läßt sich bezweifeln. Es ist zwar wahrscheinlich, daß Zellen, besonders giftempfindliche, ein höheres Bindungsvermögen für Gift besitzen, als die Antitoxine des Serums, da es sonst unmöglich wäre, daß Tiere an einem Toxin sterben oder lokal und allgemein auf dasselbe reagieren, trotzdem sie das korrespondierende Antitoxin reichlich im Blute haben (Weigert, A. Wassermann). Aviditätsdifferenzen bei Antikörpern (Kraus, P. Th. Müller) und Antigenen (Doerr & Moldovan) sind übrigens auch in

vitro nachweisbar. Ob aber die Ueberempfindlichkeit darauf beruht, daß die Zahl der sessilen Rezeptoren an empfindlichen Zellen vermehrt, das Antitoxin also zu gewissen Zeiten in ihnen besonders konzentriert ist und dadurch eine Attraktion auf neuzugeführtes Gift ausübt, wäre erst dann in bejahendem Sinne entschieden, wenn man zeigen könnte, daß die giftempfindlichen Gewebe z. B. beim Tetanus das Rückenmark in der Phase der Ueberempfindlichkeit ein höheres Giftbindungsvermögen besitzen als die normaler oder in der immunen Phase stehender Tiere gleicher Species. Nach Kretz müßten gerade hochdifferenzierte Elemente, wie Ganglienzellen, nach vorausgegangener Schädigung mit besonders lebhaften Regenerationsvorgängen antworten, was mit anderen Erfahrungen nicht im Einklang steht. Loewi & Meyer schließen auch für ihre Tetanusversuche die Intervention der Antitoxine völlig aus, da das Zentralnervensystem als Bildungsstätte derselben beim Kaninchen gar nicht in Betracht kommt.

Zu berücksichtigen ist jedenfalls, daß schon die iterative Einwirkung gewisser Noxen ohne Antigencharakter z. B. NaCl nach le Play eine Steigerung der krankhaften Reaktion zur Folge hat, und daß der Tod bei fraktionierter Anwendung solcher Substanzen erfolgen kann, wenn ihre einmalige Zufuhr in gleicher Gesamtmenge gut vertragen wird. Treffen wir derartige „funktionelle Kumulationen“ bei den antigenen Toxinen, so muß ihre Entstehung nicht notwendig mit der Antitoxinproduktion zusammenhängen, sondern kann derart begründet werden, daß Reize, welche die Zelle im geschädigten Zustande, in einer Phase geänderten Stoffwechsels oder labil gewordenen Gleichgewichtes ihrer kolloidalen Bausteine treffen, stärkere Wirkungen nach sich ziehen, als unter normalen Verhältnissen. In diesem Sinne ist es wohl bezeichnend, daß besonders die rasch wiederholte Giftzufuhr nach v. Behring überempfindlich macht, während sich bei Einhaltung hinreichend langer Zeitabschnitte meist die gewohnte Unterempfindlichkeit einstellt; beim Meerschweinchen, welches am konstantesten mit Toxinüberempfindlichkeit reagiert, wurden sogar tägliche oder doch sehr kurz distanzierte Injektionen benützt (Knorr, Nicolle & Pozerski, v. Behring & Kitashima). In anderen Fällen scheint allerdings die durch den Toxinreiz gesetzte gesteigerte Reaktionsfähigkeit länger anzuhalten (Loewi & Meyer). — Hans H. Meyer hat auch auf chemische Analogien verwiesen, die gewisse Beziehungen zur Toxinüberempfindlichkeit zeigen. Benzol z. B. ist schwer oxydabel, durch den Eintritt von O-Atomen wird es aber sukzessive reaktionsfähiger, so daß das zweifach hydroxylierte Brenzkatechin an der Luft spontan oxydiert. In ähnlicher Weise könnte das vom Tetanustoxin „angebeizte“ Rückenmark eine gesteigerte Giftaffinität akquirieren. Derselbe Autor macht auch in Anlehnung an Br. Robertson darauf aufmerksam, daß viele biochemische Prozesse dadurch einen progressiven Charakter gewinnen, daß sich in ihrem Verlaufe *Katalysatoren* bilden, welche eine stetige Zunahme der Schnelligkeit und Intensität der einmal in Gang gesetzten Reaktion verursachen; bei solchen „autokatalytischen“ Vorgängen werden die aufeinander wirkenden Stoffe in ähnlicher Weise gegeneinander „sensibilisiert“ wie Gift und empfindliche Zelle bei der Hypersensibilität gegen echte Toxine.

Die typische, passiv allein übertragbare Form der Toxinallergie ist jedenfalls die Unterempfindlichkeit, deren Wesen durch die in vitro ablaufende Reaktion zwischen antitoxischem Serum und Toxin unserem Verständnis näher gerückt ist. Die Hypersensibilität ist ein abnormer, passiv nicht übertragbarer Zustand, der sich daher nicht humoral durch das Vorhandensein besonderer Antikörper begründen, sondern nur histogen als ein von der Individualität, der Art der Immunisierung etc. abhängiger Zustand der empfindlichen Körperzellen auffassen läßt.

Uebrigens darf man nicht alle Ueberempfindlichkeitssymptome, die sich bei immunisatorischer Anwendung von Toxinlösungen einstellen, ohne weiteres auf das Toxin beziehen, da dieselben oft auch Eiweißantigene enthalten, welche anaphylaktogen wirken. In dieser Hinsicht sind die Erfahrungen der Seruminstitute von Interesse, welche zeigen, daß man Pferde mit möglichst gereinigten Giftpräparaten sehr lange Zeit immunisieren kann (Tetanustrockentoxine), daß dagegen die Behandlung um so schlechter und kürzer vertragen

wird, je mehr antigene Eiweißstoffe (Bakterienproteine) oder primär giftige Peptone, Albumosen etc. dem Injektionsmaterial beigemengt sind.

Da die Toxine bisher nicht absolut eiweißfrei dargestellt werden konnten, so läßt sich der Standpunkt vertreten (vgl. E. P. PICK, dieses Handb.), daß das Toxin als Antigen nur in Form einer Eiweißverbindung (Toxalbumin) möglich ist. Die Eiweißkörper, an welchen die Toxinwirkung scheinbar unzertrennlich haftet, sind aber niedermolekulare Albumosen, Peptone oder Peptide, und wir wissen, daß Stoffe dieser Kategorie an sich meist keine Präzipitine oder Ambozeptoren bilden und auch keine Anaphylaxie, d. h. auf besonderen Antikörpern beruhende Hypersensibilität erzeugen. Uebrigens kann man ja die Giftigkeit der Toxine mit Erhaltung des Eiweißcharakters und der Antigenfunktion zerstören z. B. durch Schwefelkohlenstoff (EHRLICH) oder bei Tetanustoxin durch Formalin (LÖWENSTEIN); das resultierende Produkt (Toxoid) bildet aber wie natives Toxin nur Antitoxine und macht gegen Toxin spezifisch resistent, ruft aber weder gegen Toxin noch gegen sich selbst Ueberempfindlichkeit hervor. Solche abgeschwächte, die Eiweißkomponente noch enthaltende Toxinlösungen sind doch bekanntlich gerade das Immunisierungsmaterial, dessen wir uns bedienen, um die Klippe der Toxinüberempfindlichkeit mit Erfolg zu umgehen, selbst beim Meerschweinchen, wo unverändertes Diphtherie- oder Tetanusgift nie zur Erhöhung der Toleranz, sondern stets zum Gegenteil führt, mag man die Behandlung auch noch so vorsichtig beginnen (v. BEHRING & KITASHIMA). Es erscheint daher auch nicht zulässig, die als „Träger" des Toxins fungierenden Eiweißderivate für die Toxinüberempfindlichkeit verantwortlich zu machen, an der, wie der Name richtig besagt, die spezifische Giftwirkung essentiell beteiligt ist, und sie einfach als Eiweißanaphylaxie zu definieren (FRIEDBERGER), abgesehen von anderen, bereits angeführten Gründen, welche zu einer Scheidung beider Phänomene nötigen.

II. Die Allergie gegen spezifisches Eiweiß (Anaphylaxie).

Sie äußert sich in Form einer spezifischen Ueberempfindlichkeit, deren Symptomatologie fast stets die gleiche ist und in qualitativer Hinsicht nur nach der Tierspecies und Individualität einigermaßen variiert, von der Natur des verwendeten Antigens jedoch in keiner Weise abhängt. Das Antigen und der korrespondierende Antikörper üben nur insofern einen Einfluß aus, als ihr gegenseitiges Mengenverhältnis, die zeitlichen Bedingungen des Aufeinanderwirkens, die Beschaffenheit des Milieus etc. die Intensität der Reaktion bestimmen. Die typischen Antigene dieser Gruppe sind hochmolekulare Eiweißstoffe und erweisen sich bei ihrer ersten Einwirkung auf den Organismus in vielen Fällen als primär atoxisch, oder können wenigstens durch besondere Eingriffe ihrer Toxizität beraubt werden, ohne eine Einbuße der allergisierenden Funktion zu erleiden. Die Ueberempfindlichkeit d. h. die Schädigung des Organismus bei wiederholter Einwirkung desselben Antigens beruht auf der Entstehung bestimmter (anaphylaktischer) Antikörper, die im Serum der hypersensiblen Tiere auftreten, und kann durch letzteres auf normale Tiere gleicher oder anderer Art passiv übertragen werden. Die krankhaften Erscheinungen werden durch die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper ausgelöst, sei es, daß hierbei mit oder ohne Beteiligung gewisser Stoffe des Körpers ein toxisches Produkt (anaphylaktisches Gift) gebildet wird, oder daß die Reaktion selbst Störungen in der Blutbahn oder im Niveau empfindlicher Gewebszellen hervorruft, welche einen mehr physikalischen Charakter haben.

Außer dieser Reaktion in vivo liefern die Eiweißantigene und ihre Antisera noch andere Reaktionen in vitro, Komplementbindung,

Präzipitation, Agglutination, Cytolyse; es ist noch ungewiß, ob man auf Grund dessen berechtigt ist, in den betreffenden Substraten mehrere Antigene als besondere Stoffe (Gruppen oder physikalische Phasen) oder eine Pluralität von Antikörpern anzunehmen, die wieder einem einheitlichen oder komplexen Antigen entsprechen könnten. Wegen der Vielheit der erzeugten Antikörperfunktionen nennt E. P. PICK diese Antigene polyvalente im Gegensatz zu den monovalenten Toxinen; die Ursache des differenten Verhaltens beider Antigengruppen soll darin liegen, daß das Toxinmolekül bedeutend kleiner und einfacher aufgebaut ist als das der antigenen Eiweißstoffe.

Tritt im Laufe einer aktiven Immunisierung mit spezifischem Eiweiß nach einer Periode der Ueberempfindlichkeit wieder temporäre Unempfindlichkeit (Antianaphylaxie) zutage, so ist sie meist als Absättigungsphänomen aufzufassen d. h. als Verbrauch des die Ueberempfindlichkeit bedingenden Antikörpers (Ambozeptors) bei wiederholter Antigenzufuhr, wodurch schließlich neue Reaktionen unmöglich werden, da ein notwendiges Reagens hierzu fehlt (FRIEDBERGER [1]). Solche Unempfindlichkeitsphasen sind nur transitorisch, können als „negative Phase" der aktiven Eiweißimmunisierung bezeichnet werden, und gehen spontan wieder in Hypersensibilität über (OTTO [2]). Aehnlich wie der Verbrauch des Antikörpers soll auch die momentane Reaktionsunfähigkeit des Komplementes (FRIEDBERGER & HARTOCH [1, 2]) oder das Fehlen desselben (LÖFFLER, HARTOCH & SIRENSKY) überempfindliche Tiere vorübergehend unempfindlich machen.

Es gibt jedoch auch Formen der Antianaphylaxie, die ihren Grund nur in Veränderungen des reagierenden Tieres haben können, z. B. jene „paradoxen" Fälle, in denen Tiere, die reichlich anaphylaktischen Antikörper und Komplement im Blute haben, auf Antigen nicht anaphylaktisch, sondern normal reagieren. Sie sind noch größtenteils unaufgeklärt.

Die Antianaphylaxie läßt sich passiv nicht auf überempfindliche Tiere übertragen, beruht also nicht auf einem besonderen, vom anaphylaktischen verschiedenen Antikörper.

Faßt man die extremen Fälle ins Auge, so können die Unterschiede beider Gruppen von Antigenallergien folgendermaßen schematisch zusammengestellt werden:

Allergie

gegen Toxine	**gegen Eiweißantigene**
Eigenschaften des Antigens:	
primär toxisch	primär atoxisch.
Antikörper:	
nur Antitoxine, die ohne Komplement wirken und mit ihren Antigenen in vitro unschädliche, nichtantigene Verbindungen liefern. Reaktionsablauf in vivo nicht pathogen.	verschiedene Eiweißantikörper, zum Teil von Ambozeptortypus (deren Identität strittig ist). Der anaphylaktische Antikörper reagiert in vitro mit seinem Antigen unter Bildung eines nichtantigenen Produktes; Reaktionsablauf in vivo für warmblütige Tiere hochpathogen.

Typische, auf der Wirkung des Antikörpers beruhende, daher auch passiv übertragbare Form der Allergie:

Unterempfindlichkeit (aktive und passive antitoxische Immunität).	Ueberempfindlichkeit (aktive und passive Anaphylaxie).

Atypische Form der Allergie, für welche eigene Antikörper nicht existieren, daher passiv nicht übertragbar; oft im Widerspruch zur Wirkung des im Blute vorhandenen Antikörpers („paradoxe“ Reaktionen):

Ueberempfindlichkeit	Schwund der Ueberempfindlichkeit, also Rückkehr zur Norm (Antianaphylaxie).

Die Polarität der Gegensätze, wie sie etwa zwischen Tetanustoxin und einem artfremden, primär ungiftigen Serumeiweiß bestehen, wird allerdings durch Antigene überbrückt, bei welchen ein meist höhermolekuläres, selbst antigen wirkendes Eiweißmolekül den Träger toxinartiger Funktionen bildet. Diese Zwischenglieder sind viel zahlreicher als jene Extreme, welche sich ohne Zwang in die oben aufgestellten Kategorien einreihen lassen; sie nähern sich in Hinsicht ihrer allergischen Wirkungen entweder mehr den Toxinen (Schlangengifte, Ricin, Abrin) oder den Eiweißantigenen (Bakterienendotoxine, Gifte aus Miesmuscheln, Aktinien und Austern, Phytotoxine wie Krepitin u. a. m.), bilden Antitoxine ebenso wie Präzipitine, Lysine, Agglutinine, komplementablenkende und anaphylaktische Antikörper und können dementsprechend im lebenden Tiere sowohl antitoxische Immunität als anaphylaktische Ueberempfindlichkeit hervorrufen, die sich beide unter Umständen passiv auf normale Individuen übertragen lassen. Welche Form der Antigenallergie dominiert, hängt in erster Linie wohl von dem gegenseitigen Verhältnis ab, in dem der „ictus immunisatorius“ der Toxinkomponente zu dem Antigenreiz des Eiweißträgers steht, in zweiter Linie von der Art und Individualität des Tieres, in dem sich die Vorgänge abspielen. Da es fast immer unmöglich ist, das Toxin mit chemischen Methoden derart abzuspalten, daß nur seine Antigenfunktion erhalten bleibt, während die des Eiweißträgers eliminiert wird, so bereitet die Analyse derartiger Prozesse Schwierigkeiten und bietet der Theorie ein weiteres Feld als der exakten experimentellen Lösung.

Wählt man solche Zwischenglieder (Ophiotoxine, Toxalbumosen, Bakterienendotoxine) zum Ausgangspunkt der Betrachtung, so müssen sich naturgemäß die Grenzen zwischen antitoxischer Immunität und Anaphylaxie vollständig verwischen. Dieser Erscheinung begegnen wir bereits bei Richet (s. S. 968).

Nolf immunisierte Hunde mit Kobragift und konstatierte, daß kleine Mengen ihres Serums im Gemisch mit Kobragift akute Anaphylaxie auslösen, während große Dosen das Gift neutralisieren. Er will auf Grund dieser Experimente keinen wesentlichen Unterschied zwischen antitoxischer Immunität und Anaphylaxie anerkennen und meint, daß die äußeren Differenzen beider Erscheinungen bloß in quantitativen Verhältnissen begründet seien; das, was man Anaphylaxie nennt, beruhe nur auf einer massiven Dosierung der Antigene oder auf einer besonders gefährlichen Applikationsart (intravenöse Injektion). Diese Idee hat Friedberger[19] übernommen und noch schärfer gefaßt, indem er Antitoxin und Eiweißantikörper als einen identischen Stoff auffaßt, der die Aufspaltung des Antigens über eine giftigere Zwischenstufe bewirkt. Ist das Antigen primär stark toxisch, so kann man im Versuch nur wenig injizieren, der Abbau ist rasch und vollständig und äußert sich klinisch als Entgiftung; schwach giftige Antigene werden in großer Menge einverleibt, der Abbau ist

daher erschwert, erfolgt unter reichlicher Bildung hochgiftiger intermediärer Produkte und präsentiert sich als Ueberempfindlichkeit.

Nach M. Arthus reagieren normale Kaninchen auf 2 ccm einer 1-prom. Cobragiftlösung intravenös mit den Symptomen einer Curareintoxikation und verenden nach 20—25 Minuten; der Blutdruck, die Blutgerinnbarkeit, die Atmung sind unmittelbar nach der Injektion nicht wesentlich verändert. Mit Cobragift subkutan vorbehandelte Kaninchen zeigen nach der gleichen Dosis sofort die Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks (starkes Absinken des Blutdruckes, Dyspnoë, Verminderung der Blutgerinnbarkeit); dagegen fehlt die Curarisation, es tritt rasche Erholung ein und die Tiere überleben; sie sind demnach gegenüber der Norm immun und gleichzeitig — hinsichtlich der Momentanreaktion — überempfindlich. Solche Versuche gelangen auch mit den Giften von Vipera Russelii und Crotalus terrificus, welche normale Kaninchen durch intravaskuläre Thrombosen töten; spezifisch präparierte erlitten nur den anaphylaktischen Shock, während die charakteristischen Wirkungen des betreffenden Ophiotoxins ausblieben. Arthus konstatierte, daß die Wirkungen des Cobragiftes auf das normale sowohl wie auf das vorbehandelte Kaninchen gleichmäßig abgeschwächt oder aufgehoben werden, wenn man demselben Anticobraserum zusetzt, und schließt daraus, daß das Cobragift nur eine einzige Substanz enthält, welche im Organismus gleichzeitig Anaphylaxie gegen ihre shockauslösenden („proteotoxischen") und Immunität für ihre kurarisierenden Eigenschaften hervorruft.

Diese Ansicht von M. Arthus läßt sich vertreten. In allen Toxinen ist die Toxinfunktion an einen Eiweißträger gebunden, und die komplexe Natur der Ophiotoxine (sowie der Bakterienendotoxine, des Aalserums, des Kongestins, Krepitins und ähnliche Toxalbumosen) braucht daher nicht gerade darauf zu beruhen, daß solche Substrate neben einem spezifischen Toxin noch ein selbständiges Eiweißantigen enthalten, sondern kann viel eher so erklärt werden, daß hier der Eiweißträger des Toxins selbst antigene Fähigkeiten im Sinne eines Anaphylaktogens besitzt.

Wichtig für diese Frage bleibt es jedenfalls, daß bei den echten Toxinen der Eiweißträger so niedermolekular ist, daß ihm keine besondere Antigenwirkung zukommt, und daß andererseits hochmolekulare Eiweißkörper ohne Toxinfunktion (artfremde Sera) existieren. Es empfiehlt sich zweifellos mehr, diese reinen Extreme der Theorie zugrunde zu legen als die komplexen Grenzfälle.

Gegenstand des vorliegenden Kapitels ist hauptsächlich die Lehre von der Eiweißallergie, welche indes zu vielen Gebieten der Immunitätsforschung und Pathologie enge Beziehungen besitzt, die im folgenden entsprechend gewürdigt werden sollen.

Die Eiweißallergie (Ueberempfindlichkeit gegen Eiweißantigene) oder Anaphylaxie.

Historischer Ueberblick.

Die gewöhnlichste, im Experiment und beim Menschen am häufigsten beobachtete Erscheinungsform der Eiweißallergie besteht darin, daß sich infolge parenteraler — seltener enteraler — Zufuhr von artfremdem Eiweiß nach einer gewissen Inkubations- oder Latenzperiode eine spezifische Ueberempfindlichkeit entwickelt; d. h. die neuerliche Injektion derselben Eiweißlösung, auch wenn sie an sich ganz ungiftig ist, löst akute, oft sehr intensive Krankheitserscheinungen aus, die in wenigen Minuten mit dem Tode endigen können.

Nach Morgenroth hat schon Magendi im Jahre 1839 beobachtet, daß Kaninchen, die eine zweimalige intravenöse Injektion von Eiweiß ohne Schaden ertragen hatten, einer 3., nach einer Reihe von Tagen ausgeführten Einspritzung sofort erlagen. Ferner konstatierte Flexner 1894, daß Tiere zwar eine einmalige Injektion von Hundeserum aushalten, bei der 2., nach Tagen und Wochen vorge-

nommenen jedoch verenden, und zwar nach Dosen, welche für Kontrollen nicht letal waren. Im selben Jahre berichteten auch Arloing & Courmont, daß wiederholte Injektionen von Eselserum beim Menschen immer toxischere Effekte nach sich ziehen. Endlich hat Richet in Gemeinschaft mit Héricourt 1898 festgestellt, daß bei der Immunisierung von Hunden mit giftigem Aalserum statt Immunität Ueberempfindlichkeit eintritt, und daß die Tiere nach wiederholten Injektionen zugrunde gehen.

Zweifellos gehören in diese Vorläuferperiode auch zahlreiche Experimente von Arloing, Courmont, Rodet[1, 2], Roger, Bouchard und anderen Autoren der Lyoner Schule, welche zeigen konnten, daß Kaninchen und Meerschweinchen, die man mit Bouillonkulturfiltraten von Tuberkelbacillen, Streptokokken, Staphylokokken vorbehandelt hat, eine erhöhte Empfindlichkeit für die Infektion mit den betreffenden lebenden Mikroben aufweisen, derart, daß sie nicht nur auf gleiche Dosen viel intensiver reagieren als normale Kontrollen, sondern daß auch die Inkubation und die Krankheitsdauer erheblich reduziert erscheint. Namentlich diese Beschleunigung der Wirkung war sehr deutlich ausgeprägt, indem der Exitus schon in wenigen Stunden statt nach mehreren Tagen eintrat. Dabei konnte festgestellt werden, daß die erhöhte Disposition während der ersten Tage nach der Vorbehandlung mit Filtrat nicht nachweisbar war, sondern erst vom 4. Tage ab, daß sie sich bis zum 20. Tage auf voller Höhe hielt und dann lange Zeit (bis zum 90. Tag) fortbestand, daß also die Wirkung der löslichen Bakterienprodukte keine direkte war, sondern zu einer tiefen Modifikation der Eigenschaften des tierischen Organismus führte. Die wirksamen Stoffe in den Bouillonkulturfiltraten nannten die Autoren prädisponierende Substanzen. Diese Arbeiten, welche auf die Zeit zwischen 1888 und 1891 fallen, haben zur Entwickelung der Lehre wenig beigetragen, da die Reinjektion mit lebenden Bakterien ausgeführt und die Symptome als beschleunigte Infektion aufgefaßt wurden; daß die prädisponierenden Substanzen Eiweißcharakter haben, und daß der akute Tod nicht auf einer Infektion beruhen muß, blieb unerkannt.

Die Angabe von Buchner[1] (1890), daß die Injektion verschiedener Bakterienproteine Fieber hervorruft, und daß sich bereits einmal injizierte Tiere anders verhalten wie normale, blieb gleichfalls unbeachtet, trotzdem Krehl & Matthes[2] 5 Jahre später zeigten, daß auch andere Eiweißstoffe und ihre Derivate (Albumosen und Peptone) Temperatursteigerungen bewirken, die sich bei wiederholter Zufuhr steigern. Diese Tatsachen gewannen erst viel später durch Friedberger, Weichardt & Schittenhelm eine Beziehung zu der inzwischen weit ausgebauten Lehre der Eiweißallergie.

Ebenso wenig fördernd erwies sich die Entdeckung der Tuberkulinüberempfindlichkeit tuberkulöser Individuen durch Koch[1—3] (1890). Uebrigens ist es auch heute noch strittig, ob dieses Phänomen überhaupt als anaphylaktische Reaktion gegen Tuberkulin gedeutet und mit der Eiweißallergie in Parallele gesetzt werden darf (s. S. 1109).

Von größerer Tragweite waren dagegen die Experimente, welche der französische Physiologe Ch. Richet[2] mit tierischen Toxalbuminen anstellte. Aus den Tentakeln von Seerosen (Actinia equina und Anemonia cereus) gewann er durch Mazeration giftige Extrakte, welche Hunde bei intravenöser Injektion von 0,2 ccm pro kg Tier in 3—4 Tagen töteten. Wurde nur die Hälfte (0,1 ccm) injiziert, so zeigten die Hunde bloß geringfügige krankhafte Symptome, dagegen erwiesen sich derart vorbehandelte Tiere nach einem Zeitraume von drei Wochen gegen eine neuerliche Injektion subletaler Dosen äußerst empfindlich, bekamen schon nach wenigen Sekunden Dyspnoë, Diarrhöe und Erbrechen und verendeten noch innerhalb der ersten Stunde. Gleich bei diesen Versuchen stellte es sich heraus, daß die Ueberempfindlichkeit erst nach einer gewissen Zeit entsteht; führt man die 2. Injektion wenige Tage (3—5) nach der ersten aus, so verhält sich das vorbehandelte Tier nicht anders wie ein normales.

Erst später zeigen sich Andeutungen des hypersensiblen Zustandes, der zwischen dem 11. bis 50. Tage seine höchste Ausprägung erreicht, um dann oft lange Zeit (mehrere Monate) in verminderter Intensität fortzubestehen.

Richet bemühte sich, das wirksame Prinzip des Aktinienextraktes durch wiederholte Präzipitation mit dem 4-fachen Volum absoluten Alkohols und Wiederauflösen der erhaltenen Niederschläge in 5-promill. Sodalösung zu isolieren. Er erhielt schließlich ein wasserlösliches, weißlichgrünes Pulver, welches er selbst wegen seiner Aschenbestandteile und Peptonbeimengungen für unrein erklärte. Es gab gewisse Reaktionen der Eiweißkörper und war hochtoxisch (Dos. let. min. pro kg Hund 0,0042 g iv., pro kg Kaninchen 0,009 g). Richet bezeichnete das Präparat als Aktino-Kongestin wegen seiner Provenienz und weil es bei Versuchstieren eine hochgradige kongestive Hyperämie der Magendarmwand hervorrief, die sich mit ausgedehnten Hämorrhagien auf der Schleimhaut des Darmtraktes, auf dem Peritoneum, der Pleura und dem Endokard kombinierte. Der durch Alkohol nicht fällbare Teil des Aktinienextraktes lieferte einen zweiten, kristallisierten, weniger giftigen Körper, das Thalassin, der bei intravenöser Injektion kleiner Mengen beim Hunde Pruritus, Haut- und Schleimhautexantheme erzeugte.

Das Thalassin rief niemals Ueberempfindlichkeit hervor, dagegen besaß das Kongestin diese Fähigkeit in hohem Maße. Mit subletalen Dosen vorbehandelte Hunde konnten schon durch 0,002 g, sensibilisierte Kaninchen durch 0,003 g getötet werden. Die Reaktionsfähigkeit war aber nicht nur quantitativ gesteigert, sondern auch zeitlich verändert, indem die gefahrdrohenden Symptome auffallend schnell eintraten. Selbst die schwächsten, für einen normalen Hund unschädlichen Dosen riefen sofort Erbrechen, Dyspnoë und eine derartige lähmungsähnliche Schwäche hervor, daß sich das Tier nicht mehr aufrecht erhalten konnte. Normale Hunde erkranken dagegen selbst nach der einfach letalen Dosis erst nach einem längeren Latenzstadium und verenden erst nach 3 oder mehr Tagen.

Weiter zeigte sich, daß die primäre Giftigkeit des Kongestins und seine Fähigkeit, Ueberempfindlichkeit hervorzurufen, gegen höhere Temperaturen sehr ungleich resistent waren. In wässeriger Lösung auf 105° C erhitztes Kongestin (Metakongestin) ist 3—4mal weniger toxisch als der ursprüngliche Körper; es erzeugt aber dieselbe Ueberempfindlichkeit gegen die Reinjektion subletaler Kongestinmengen wie das primäre, nicht erhitzte, vollgiftige Präparat. Richet warf schon damals die Frage auf, ob mit Kongestin sensibilisierte Tiere nicht auch gegen die erhitzte Substanz (Metakongestin) überempfindlich sind, prüfte sie aber nicht im Experiment.

Später arbeitete Richet[11, 12] mit ähnlichen Extrakten und Präparaten aus Mytilus edulis (Mytilokongestin), Suberites domuncula und hauptsächlich[21, 25] mit einem Toxalbumin aus dem Milchsafte der Euphorbiacee Hura crepitans, dem Krepitin, und konstatierte ähnliche Verhältnisse.

Schon in seinen ersten Publikationen hat Richet eine Reihe von Gesetzen festgestellt, welche noch heute auf dem Gebiete der Eiweißallergie allgemeine Gültigkeit besitzen und auf vorzüglichen Beobachtungen beruhen. Seine Auffassung vom Mechanismus der Kongestinüberempfindlichkeit war aber in ihrer ursprünglichen Form nicht geeignet, die Basis für ein fruchtbares Fortarbeiten abzugeben.

Richet war es entgangen, daß er im Aktinieneiweiß ein komplexes Antigen in Händen hatte, welches neben dem sensibilisierenden Eiweiß ein immunisierendes Toxin enthielt. Dementsprechend mußten auch die Immunisierungsvorgänge komplizierter Natur sein und Interferenzerscheinungen von antitoxischer Immunität gegen die giftige Komponente und von Eiweißallergie gegen das spezifische Aktinienprotein darstellen (Doerr[1, 4]). So finden wir z. B. bei Richet[2] die Angabe, daß vorbehandelte Hunde nach der Reinjektion hoher Kongestindosen zwar einen höchst intensiven, momentanen Shock

erleiden, dann aber bisweilen in kurzer Zeit genesen und überleben, während normale Tiere nach solchen Giftmengen absolut sicher eingehen, wenn sie auch erst nach einer längeren Inkubation erkranken. Erstere waren also über- und unterempfindlich zu gleicher Zeit. Richet verlegte jedoch trotz solcher Erfahrungen das Schwergewicht bei der Erklärung der Ueberempfindlichkeit gegen Kongestin nicht auf das Eiweiß, sondern auf den giftigen Charakter des Präparates. Er meinte, daß gewissen Giften (Toxinen) neben der Fähigkeit, in kleinen Dosen vaccinierend oder prophylaktisch gegen spätere Giftzufuhr zu wirken, auch die Eigenschaft zukommt, die „Immunität zu vermindern“, und nennt die letztere im Gegensatz zur ersten anaphylaktisch. Den Zustand der Ueberempfindlichkeit, den er charakteristischerweise in direkte Parallele zu den Beobachtungen von v. Behring, Knorr, Brieger etc. bei den echten Bakterientoxinen setzt, bezeichnet er als Anaphylaxie*). — Wir müssen daher eine neue Aera in der Geschichte der Eiweißallergie oder Anaphylaxie von dem Moment an datieren, wo man das artspezifische Eiweiß als Träger der überempfindlich machenden Wirkung erkannte, auch in jenen Fällen, wo von einer primären Toxizität desselben nicht gut die Rede sein kann. Die Substitution der Toxalbumine Richets durch ungiftiges Serumeiweiß war für die generelle Auffassung des Anaphylaxieproblems ebenso wie für das experimentelle Studium desselben höchst bedeutungsvoll, wie schon daraus hervorgeht, daß fast die ganze weitere Entwickelung auf Versuchen mit artfremdem Serum beruht.

Am 16. Juni 1903 publizierte Arthus[1] Versuche, in denen er zeigen konnte, daß Kaninchen, die weder auf die subkutane, noch intraperitoneale oder intravenöse einmalige Injektion von Pferdeserum reagieren, bei wiederholten Einspritzungen schwere Erscheinungen darbieten. Bei subkutanen, in sechstägigen Intervallen ausgeführten Injektionen wurde das Serum nur die ersten drei Male binnen einigen Stunden glatt resorbiert, nach der 4. Injektion entstand ein weiches, 2 bis 3 Tage persistierendes Infiltrat, nach der 5. ein härteres, 5 Tage währendes, nach der 7. Injektion, bisweilen auch früher, wurde die Haut an der betreffenden Stelle gangränös und nach langsamer Sequestration blieb ein tiefes, schwer vernarbendes Geschwür zurück (lokale Anaphylaxie). Wurden aber 2 ccm Pferdeserum bei subkutan oder intraperitoneal wiederholt vorbehandelten Kaninchen in eine Ohrvene injiziert, so traten fast augenblicklich schwere Symptome auf (Dyspnoë, Entleerung von Kot, Krämpfe), die in 2—4 Minuten zum Tode führten oder in überraschend kurzer Zeit in völlige Erholung übergingen (allgemeine Anaphylaxie). Bei anderen Tieren (Meerschweinchen, Ratten) konnte ähnliches konstatiert werden; auch gelangen die Versuche nicht nur mit Pferde-

*) Etymologisch ist der Ausdruck nicht zu rechtfertigen. Wie Moro[3] richtig auseinandersetzt, müßte der Gegensatz von Prophylaxis (erhöhter Schutz) Antiphylaxis oder Aphylaxis (Schutzlosigkeit) heißen. ἀνά hat im Griechischen nie den Sinn des Gegenteiles von πρό. Das Wort Anaphylaxie ist jedoch derart eingebürgert und zu so vielen neuen Wortbildungen verwendet worden, daß seine Beibehaltung zweckmäßig erscheint. Man kann aber wohl fordern, daß es nur als Synonymum für Eiweißallergie gebraucht und nicht für alle möglichen, ihrer Aetiologie nach unbekannten oder von der Eiweißallergie total verschiedenen Phänomene von Ueberempfindlichkeit wahllos benützt wird.

serum, sondern auch mit Kuhmilch, doch war Pferdeserum ungefährlich für mit Kuhmilch präparierte Kaninchen und umgekehrt, so daß wir also bereits bei Arthus das Gesetz der Spezifität deutlich ausgesprochen finden.

Fast gleichzeitig mit Arthus (25. Juni 1903) veröffentlichten v. Pirquet & Schick[1] eine vorläufige Mitteilung, in welcher sie den Satz aufstellten, daß der mit gewissen pathogenen Substanzen vorbehandelte Organismus für längere Zeit die Fähigkeit behält, auf eine nochmalige Einwirkung desselben Agens rascher mit Krankheitserscheinungen zu antworten bzw. den ganzen Prozeß in kürzerer Zeit durchzumachen. Unter diesen pathogenen Substanzen führen sie ausdrücklich das artfremde Serum an. Sie stützten sich dabei zunächst auf klinische Beobachtungen an mit Pferdeserum (Diphtherie-, Scharlachserum) injizierten resp. reinjizierten Kindern. Manche Menschen reagieren, wie schon aus der Zeit der Lammbluttransfusionen bekannt war (Dallera), bereits auf die erste Injektion, besonders größerer Mengen artfremden Serums mit Krankheitserscheinungen, welche v. Pirquet & Schick[2, 3] genau beschrieben und unter den Begriff der „Serumkrankheit“ subsumierten. Das Inkubationsstadium schwankt in solchen Fällen zwischen 7 und 11 Tagen, sinkt aber selten unter 6 Tage. Bei Reinjizierten dagegen erfolgte, vorausgesetzt, daß das Intervall zwischen 1. und 2. Injektion nicht weniger als 12 Tage betrug, die Reaktion entweder sofort oder nach wenigen Stunden, sie war fast immer zu beobachten und trat schon nach sehr kleinen Mengen Serum (1 ccm) auf. Der Reinjizierte erkrankte also konstanter, schneller und nach kleineren Serumdosen: er war überempfindlich. Aehnliche Beobachtungen machten Marfan, le Play u. a.

v. Pirquet & Schick faßten die Serumkrankheit der Erst- und Reinjizierten als eine Antigen-Antikörperreaktion auf. Sie nahmen an, daß das Pferdeserum an sich nicht toxisch wirkt, daß es aber im Organismus die Bildung eines antikörperartigen Reaktionsproduktes auslöst, dessen Einwirkung auf die noch vorhandenen Antigenreste die Erkrankung bedingt. Daher das lange Inkubationsstadium der Erstinjizierten, welches sonst unerklärlich wäre, da das Serum doch eine nicht vermehrungsfähige Substanz darstellt. Bei der Reinjektion trifft das artfremde Serum entweder auf vorhandenen Antikörper, die Erkrankung erfolgt momentan nach der Antigenzufuhr (sofortige Reaktion) oder die Zellen haben wenigstens die Fähigkeit behalten, auf Neueinführung des Serums rascher mit Antikörperbildung zu antworten, wie das v. Dungern für die Präzipitation festgestellt hat; dann ist die Inkubation erheblich abgekürzt (beschleunigte Reaktion).

v. Pirquet & Schick sind indes noch nicht zu einer präzisen Auffassung des Gegensatzes zwischen Eiweißantigenen und echten Toxinen gelangt. Sie identifizieren die Ueberempfindlichkeit nach Diphtherie- und Tetanustoxin, nach Aktiniengift, Aalserum und Pferdeserum und denken noch immer an die Möglichkeit, durch fortgesetzte Eiweißzufuhr eine „wahre“ d. h. antitoxische Immunität gegen dasselbe zu erzeugen.

Klarere Vorstellungen in dieser Hinsicht treffen wir in den Arbeiten von Wolff-Eisner[2] aus den Jahren 1903 und 1904, die

allerdings nur den konsequenten Ausbau einer von R. PFEIFFER 1893 angebahnten Ideenrichtung bilden.

R. PFEIFFER befaßte sich bekanntlich mit dem Studium der peritonealen Cholerainfektion des Meerschweinchens und im Anschlusse daran mit der Erforschung der pathogenen Wirkung der Vibrionen. Er sah, daß Filtrate von jungen Cholerabouillonkulturen, die noch frei von autolytischen Zerfallsprodukten waren, von Meerschweinchen gut vertragen wurden, so daß der Schluß gerechtfertigt erschien, daß die Choleraerreger keine Sekretionsprodukte vom Charakter echter Toxine liefern. Injizierte er dagegen vorsichtig abgetötete Bakterienleiber (aus frischen Agarkulturen) in geeigneter Menge einem Meerschweinchen intraperitoneal, so traten 3—4 Stunden später schwere Vergiftungssymptome ein, die hauptsächlich in einem starken Abfall der Temperatur (bis auf 25° C) und auffallender Schwäche bestanden; diese Tiere verendeten entweder in kurzer Zeit oder erholten sich nach kleineren Dosen auffallend rasch und schienen nach 24—36 Stunden wieder völlig gesund. Wie die mikroskopische Untersuchung des Peritonealexsudates lehrte, bestanden die Prozesse in der Bauchhöhle, welche die Krankheitserscheinungen begleiteten, in einer fortschreitenden Auflösung der toten Bakterienleiber. Injiziert man statt toter lebende Vibrionen, so gehen die Tiere nach 15—20 Stunden unter den gleichen Zeichen der Vergiftung ein; mikroskopisch findet man auch hier Bakteriolyse, die aber nur langsam vor sich geht und nur nach Einspritzung kleiner Bakterienmengen deutlich ist, während sie nach großen Mengen durch die Vermehrung verdeckt wird. Durch sukzessive Abstufung der Infektionsdosis kann man es dahin bringen, daß die Meerschweinchen mit mikroskopisch sterilem Peritoneum verenden, so daß die Ursache nur in einer Vergiftung, nicht aber in einer Infektion gesucht werden kann. R. PFEIFFER nahm auf Grund dieser Tatsachen an, daß die Choleravibrionen besondere Gifte enthalten, die er Endotoxine nannte, weil sie von den Bakterien intra vitam nicht ausgeschieden, sondern erst durch die Auflösung frei gemacht werden können. Er zeigte ferner, daß dieser Zerfall, die „Bakteriolyse", exzessiv gesteigert werden kann, wenn man präventiv oder gleichzeitig Choleraimmunserum, d. h. das Serum eines mit Vibrionen systematisch vorbehandelten Tieres zuführt. Das war auch dann der Fall, wenn man ein mit Vibrionen vorbehandeltes Tier nach entsprechendem Intervall selbst infiziert, weil sein Körper eben über die wirksamen Serumstoffe, die „Bakteriolysine", verfügt. PFEIFFER konnte nun beobachten, daß die „immunen" Meerschweinchen oft rascher zugrunde gingen als normale. Die Infektion konnte nicht die Ursache dieses „paradoxen" Verhaltens sein, weil das Peritoneum der verendeten Immuntiere bisweilen völlig steril war; auch hier konnte nur eine Intoxikation vorliegen, wie PFEIFFER dachte, durch die präformierten Endotoxine, und der raschere Verlauf war eben nur der Ausdruck der intensiven und sich in kurzer Zeit abspielenden Auflösungsprozesse, welche große Giftquanten plötzlich in resorbierbaren und deshalb wirksamen Zustand versetzten.

Nachdem BORDET gezeigt hätte, daß die Bakteriolyse auch in vitro vor sich geht, wenn man Vibrionen mit frischem spezifischem Antiserum versetzt, war es eigentlich naheliegend, die hypothetischen Endotoxine PFEIFFERS auf diesem Wege darzustellen und ihre Wirkung auf das Tier einerseits mit dem „paradoxen"

Verhalten der peritoneal infizierten Immunmeerschweinchen, andererseits mit den Vergiftungen zu vergleichen, welche durch andere Methoden (Autolyse, Extraktion) gelöste Vibrionen im gesunden Organismus bewirken. Das wurde aber von keiner Seite versucht. Nur Weichardt[1] berichtete 1902 über eine einschlägige Versuchsanordnung, die sich jedoch nicht auf Bakterien, sondern auf Körperzellen bezog, welche, wie inzwischen ermittelt worden war, gleichfalls lytische Antikörper (Cytolysine) produzieren, die mit den Bakteriolysinen die größte Aehnlichkeit aufweisen. Weichardt versetzte zerriebene menschliche Placentarzellen mit einem frischen spezifischen Antiserum vom Kaninchen und injizierte hohe Dosen des Gemisches normalen Kaninchen intravenös. Drei starben nach 2—3 Tagen unter Krämpfen, 6 blieben gesund. Der verspätete Tod und das inkonstante Verhalten machen es heute zweifelhaft, was in den wenigen positiven Fällen die Ursache gewesen sein mag; Weichardt zog aber daraus den Schluß, daß durch die Lyse der Syncytialzellen „Toxine" frei werden, welche den bei der menschlichen Eklampsie wirkenden Faktor darstellen, und gegen welche er wieder die Produktion von Antitoxinen für möglich hielt. Diese Vorstellungen übertrug er 1903 auch auf das Heufieber[4].

Wolff-Eisner[2] unterscheidet als Erster scharf zwei Antigengruppen, denen auch zwei verschiedene Typen der Immunität entsprechen: in die erste gehören die Toxine, welche Antitoxine produzieren, in die zweite die verschiedenen Formen von „körperfremdem Eiweiß". Letzteres findet Wolff-Eisner in Organzellen fremder Species (Erythrocyten, Leukocyten, Spermatozoen), in den Leibern von Bakterien (Typhusbacillen, Choleravibrionen) und im artfremden Serum. Körperfremdes Eiweiß ist nach Wolff-Eisner spezifisch und hochgiftig; das, was man als Endotoxin der Bakterien bezeichnet, sei gleichfalls nur körperfremdes Eiweiß, eine Abtrennung besonderer endocellulärer Bakteriengifte vom spezifischen Bakterienprotein hält er für überflüssig. „Eine Antitoxinbildung gegen die Giftwirkung körperfremden Eiweißes findet nicht statt", daher kommt es auch hier nicht zu einer Immunität im engeren Sinne der Schutzwirkung, sondern im weiteren Sinne der Antikörperbildung, die sich aber klinisch als das gerade Gegenteil, als Ueberempfindlichkeit ausprägt. Nach der Vorbehandlung mit Bakterien und Organzellen entstehen nämlich Cytolysine; während daher bei der 1. Injektion die Auflösung der eingespritzten Zellen langsam vor sich geht, erfolgt sie beim vorbehandelten Tier stürmisch (Experimente von R. Pfeiffer bei Bakterien, von Wolff-Eisner bei Organzellen), das körperfremde, giftige Eiweiß wird schnell in die lösliche, resorbierbare Form übergeführt, die Intoxikation verläuft also akuter als beim normalen Tier. Bei den Organzellen, welche sich nicht vermehren können, liegen nach Wolff-Eisner die Verhältnisse noch klarer als bei der Infektion vorbehandelter Tiere mit Bakterien (Pfeiffers Peritonealversuch); denn hier kann die schnelle Bakteriolyse auch eine schützende Wirkung ausüben, indem dadurch eine weitere Bakterienvermehrung unmöglich gemacht wird, so daß die schließlich in Lösung gebrachte Gesamtmenge des Endotoxins die Dosis letalis minima nicht erreicht. Umgekehrt kann eine kleine eingespritzte Bakterienmenge bei langsamer Lyse doch zum Intoxikationstod (bei sterilem Peritoneum!) führen, weil die initiale Vermehrung die Dosis efficax von Endotoxin für die terminale Lyse liefert. Bei Organzellen, die sich nicht vermehren, erfolgt der Tod hingegen nur dann, wenn von vornherein das nötige Quantum (von Citron[1] „absolut toxische Menge" genannt) einverleibt wird. Wolff-Eisner beschrieb auch sehr anschaulich die Symptome, die er bei Kaninchen nach wiederholter intravenöser Bakterien-

injektion beobachtete, und die den von Arthus beobachteten völlig glichen.

Die Ausführungen von Wolff-Eisner treffen zweifellos in vielen Beziehungen zu und haben auf die Ideen- und Arbeitsrichtung der Folgezeit augenscheinlich bestimmend eingewirkt. Wolff-Eisners Hypothese ist aber nicht allgemein anwendbar, da nicht alle Arten von körperfremdem Eiweiß primäre Giftigkeit besitzen, und die Ursache der Ueberempfindlichkeit infolgedessen nicht immer durch ein Freiwerden präformierter Gifte durch Lösung der sie enthaltenden Zellen bedingt sein kann. Das artfremde Serum, welches die Eiweißkörper schon im gelösten Zustande enthält und oft völlig atoxisch ist (Pferdeserum), läßt sich in dieses System überhaupt nicht einfügen.

Die nächsten Fortschritte der Anaphylaxieforschung waren durch eine ihrem Wesen nach rein technisch-experimentelle Neuerung, die Wahl eines geeigneten Versuchstieres, bedingt. Das Kaninchen, welches Arthus[1], v. Pirquet & Schick[3], Wolff-Eisner[2] fast ausschließlich benutzt hatten, reagiert erst nach wiederholter Sensibilisierung und auf große Serumdosen, und zwar recht ungleichmäßig. Ungleich empfindlicher und brauchbarer ist das Meerschweinchen. Nicolle gab allerdings an, daß anaphylaktische Reaktionen beim Meerschweinchen schwerer zu erzielen seien, doch präparierte er die Tiere durch tägliche Injektion hoher Serumdosen (2 ccm), ein Verfahren, von dem wir heute wissen, daß es nicht zum Ziele führt; in den gleichen Fehler verfiel Remlinger[1,3]. Auf die richtige Methodik leitete erst ein beträchtlicher Umweg. Schon 1904 hatte Theobald Smith[2] die Beobachtung mitgeteilt, daß Meerschweinchen, welche mehrere Wochen vorher ein Gemenge von Diphtherietoxin und Antitoxin zu prüfungstechnischen Zwecken erhalten und sich dann scheinbar völlig erholt hatten, plötzlich verendeten oder schwere Krankheitserscheinungen darboten, wenn man ihnen subkutan mehrere Kubikzentimeter normalen Pferdeserums injizierte (Phänomen von Theobald Smith). Auf Veranlassung Ehrlichs unterzog Otto[1] diese Tatsache einer experimentellen Analyse und fand, wie nach den Versuchen von Arthus zu erwarten war, daß schon die einmalige Injektion von normalem Pferdeserum Meerschweinchen gegen die in entsprechendem Intervall ausgeführte Reinjektion großer Dosen desselben Serums empfindlich macht. Das wirksame Prinzip in der Versuchsanordnung von Theobald Smith war also weder das Diphtherietoxin noch das Antitoxin, sondern das Pferdeeiweiß, daher hatte auch nur die Reinjektion von Pferdeserum, nicht aber von Rinder-, Ziegen-, Kaninchenserum einen Erfolg.

Es hat allerdings den Anschein, als ob die kombinierte Vorbehandlung mit Diphtherietoxin und Pferdeserum höhere Grade von Ueberempfindlichkeit hervorzurufen imstande sei, als die mit reinem Pferdeserum (Otto[1, 2], Remlinger[1], Frey, Besredka & Steinhardt, Friedemann[1], Kinyoun, Lewis[1], Gay & Southard[1], Salus[4, 1], Braun[1]). Auch geben Kraus & Doerr*) an, daß Kaninchen, welche Dysenteriegift und das korrespondierende antitoxische Pferdeserum erhalten hatten, oft hochgradiger überempfindlich sind, als solche, die nur mit der gleichen Menge Pferdeserum präpariert worden waren. Man verwendete daher meist alte Diphtheriemeerschweinchen und suchte die Erscheinungen bei der Reinjektion noch dadurch zu verstärken, daß man das Serum nicht wie Theobald Smith subkutan, sondern intraperitoneal (Otto),

*) Zitiert nach Doerr[2].

intracerebral (Besredka & Steinhardt[1]) und schließlich intravenös oder intracardial injizierte (Rosenau & Anderson[2], Kraus & Doerr, Doerr & Raubitschek, Gay & Southard[1], Lewis u. v. a.). Doch sahen Rosenau & Anderson[2] schon nach einmaliger Sensibilisierung mit reinem Serum den Tod fast regelmäßig in einigen Minuten eintreten, wenn sie 10 bis 12 Tage später 0,1 cm^3 Pferdeserum intravenös reinjizierten. Später (seit 1909) wurden daher über Vorschlag von Doerr & Russ[1] Diphtherietiere überhaupt nicht mehr verwendet, da sie ein äußerst ungleichmäßiges, mit sehr verschiedenen Serummengen vorbehandeltes Material darstellen und da durch die Einwirkung des Diphtherietoxins ganz unkontrollierbare Faktoren in Rechnung kommen. Sie gestatten daher nicht die Anwendung quantitativer Arbeitsmethoden; dies wird nur möglich, wenn man normale, mit gleichen Dosen Normalserum präparierte Meerschweinchen benützt.

Eine weitere bedeutungsvolle Etappe wurde inauguriert durch die Entdeckung der anaphylaktischen Antikörper, d. h. der Möglichkeit, die Eiweißanaphylaxie passiv durch das Serum der überempfindlichen Tiere auf normale zu übertragen. Auch diese Entdeckung hatte indes zahlreiche Vorläufer, die sich allerdings zum Teil erst heute in diesem Lichte darstellen. R. Pfeiffer sah bereits, daß mit bakteriolytischem Immunserum vorbehandelte Meerschweinchen auf eine peritoneale Bakterieninjektion rascher eingehen können als normale; Wolff-Eisner[2] deutete diese Beobachtung richtig als passive „Immunität“ gegen körperfremdes Bakterieneiweiß und dehnte den Versuch auf Organzellen aus. Beim artfremden Serum machten v. Pirquet & Schick[3] das Experiment in folgender Weise: sie injizierten 2 Kaninchen subkutan 10 ccm Pferdeserum, nach 24 Stunden 2 ccm Antipferdeserum (vom Kaninchen) in das Gewebe des Ohres. Eines zeigte starkes, das zweite geringes Oedem am Ohr, während eine normale Kontrolle auf Antipferdeserum gar nicht reagierte. Eine Umkehrung des Versuches oder Injektion eines Gemisches von Antigen und Antiserum führte nicht zu eindeutigen Resultaten. 1907 behandelte Nicolle[2] Kaninchen mit dem Serum überempfindlicher Tiere gleicher Species vor und reinjizierte 24 Stunden später Pferdeserum; bei subkutaner Reinjektion entstand Oedem (lokale Anaphylaxie), bei intracerebraler erfolgte der Tod in 24 Stunden. — Beim Meerschweinchen injizierten Rosenau & Anderson ein Gemenge von Pferdeserum und Serum gleichsinnig anaphylaktischer Meerschweinchen, ohne Erscheinungen von Ueberempfindlichkeit zu bekommen. Dies erzielten erst Friedemann[1] und Otto[2] 1907 mit der Versuchsanordnung von Nicolle, nämlich präventive Injektion des Immunserums und 24 Stunden später Reinjektion des Eiweißantigens. Von Wichtigkeit für die passiv anaphylaktischen Versuche, denen bald eine große Bedeutung zufiel, war auch die Tatsache, daß die passive Uebertragung der Anaphylaxie nicht nur homolog (von Kaninchen auf Kaninchen, Meerschweinchen auf Meerschweinchen) gelingt, sondern auch heterolog von einer Tierspecies auf die andere (Otto[2], Weil-Hallé & Lemaire[3], Doerr & Raubitschek, Doerr & Russ[2]).

Durch die passive Uebertragung der Anaphylaxie war zur Evidenz bewiesen, daß die Vereinigung von Eiweißantigen und anaphylaktischem Antikörper die Ursache der Symptome sein müsse. Dies schien auch daraus hervorzugehen, daß aktiv oder passiv anaphylaktische Tiere, denen man das betreffende Antigen zuführte, und welche die momentanen Symptome der Ueberempfindlichkeit, den anaphylaktischen Shock, überlebten, auf eine neuerliche Antigenzufuhr nicht mehr reagierten, weil eben der Antikörper total abgesättigt war

und für eine neuerliche Reaktion mit Antigen nicht mehr zur Disposition stand (Otto[2], Rosenau & Anderson[2], [6], Besredka & Steinhardt[1, 2]). Besredka nannte diese Erscheinung Antianaphylaxie.

Damit begann die vierte, gegenwärtige Epoche der Erforschung der Eiweißallergie, die sich mit der Natur des Antigens, des Antikörpers, mit ihrem Verhältnis zu den bereits bekannten Immunitätsphänomenen bei artfremdem Eiweiß, mit der experimentellen Analyse der anaphylaktischen Symptome (des anaphylaktischen Shocks) und der Ergründung ihrer Ursachen befaßte. Sie wurde im Jahre 1907 durch eine Publikation von de Waele[2] eingeleitet, die allerdings sehr wenig beachtet wurde, historisch aber bedeutungsvoll ist, da sie nicht nur manche Tatsachen und Hinweise auf Analogien enthält, die später als neu beschrieben wurden, sondern auch in klarer Form die Hypothese formuliert, welche zurzeit fast das ganze Arbeitsgebiet beherrscht: die Lehre von der Entstehung anaphylaktischer Erscheinungen durch toxische peptonartige Eiweißspaltprodukte, welche dem raschen fermentativen Abbau von Eiweißantigen bei sensibilisierten Tieren ihre Bildung verdanken. Nach den Arbeiten dieser Periode richtet sich hauptsächlich die folgende Darstellung des jetzigen Standes unserer Kenntnisse, wobei ältere Versuchsergebnisse nur soweit berücksichtigt wurden, als sie nicht durch neuere Experimente überholt oder widerlegt erscheinen. Bei der Knappheit des zugewiesenen Raumes und der ungemein intensiven Bearbeitung des Gebietes im Laufe der letzten 2 Jahre mußte freilich auch unter der neueren Literatur eine gewisse Auswahl getroffen werden.

Es empfiehlt sich, zunächst die Komponenten der anaphylaktischen Prozesse zu besprechen und dann auf den Mechanismus der letzteren genauer einzugehen.

A. Das anaphylaktische Antigen.

(Synonym: Anaphylaktogen [Friedberger], Anaphylaxogen [Kruse], Sensibilisinogen [Besredka], Sensibilisin, Anatoxin, Antianaphylaxin [v. Behring].)

Definition.

Unter anaphylaktischen Antigenen versteht man Substanzen, welche — wenn sie unverändert ins Blut gelangen — den Organismus **spezifisch** überempfindlich machen (aktive Anaphylaxie) und die Produktion von echten Antikörpern auslösen, mit Hilfe deren es gelingt, den überempfindlichen Zustand vom vorbehandelten auf das normale Tier zu übertragen (passive Anaphylaxie).

Ueberblickt man die bisher gesammelten Erfahrungen, so ergibt sich die Tatsache, daß alle völlig sichergestellten Anaphylaktogene in Substraten vorkommen, welche natives pflanzliches oder tierisches **Eiweiß** enthalten; sämtlichen kommt das Merkmal der Antigenfunktion und der damit enge verknüpften Spezifität auch in anderer Hinsicht zu, indem sie Agglutinine, Präzipitine, Cytolysine, komplementablenkende Ambozeptoren oder mehrere der genannten Antikörper gleichzeitig zu erzeugen vermögen.

Die Stoffe, mit welchen man spezifische Anaphylaxie hervorrufen konnte, sind recht zahlreich; sie lassen sich in folgende Uebersicht einordnen:

I. Tierische Provenienz.

a) Lösungen.

1. Artfremdes Serum und aus demselben durch fraktioniertes Aussalzen, Erhitzen, Jodieren, Diazotieren, Nitrieren etc. hergestellte Präparate.
2. Hämoglobin.
3. Milch (Kasein, Globulin, Albumin).
4. Eiereiweiß (Ovovitellin, Ovomukoid, Ovalbumin).
5. Organ- und Tumorextrakte; Mumienmaterial; Extrakte aus Fleischwaren, gewisse Nährpräparate.
6. Schweiß, Galle, eiweißhaltiger Harn, Magensaft, menschliche Exspirationsluft (Rosenau & Amos).
7. Inhalt von Echinokokkencysten, Succus perientericus von Ascariden.
8. Extrakte aus ganzen Tieren z. B. Schellfischen, Forellen, Kaulquappen, Aktinien, Miesmuscheln, Austern, Insekten, Ascariden, Tänien.
9. Aus den sub 8 genannten Materialien hergestellte toxische Eiweißkörper: Aktinokongestin, Mytilokongestin, Ostreokongestin.
10. Schlangengifte.
11. Fermentlösungen, wie Papain, Lab, Papayotin, Pankreassaft, Trypsin, wobei allerdings nicht der Ferment- sondern der Eiweißgehalt anaphylaktogen zu wirken scheint.
12. Nukleoproteide aus Organen.

b) Zellen.

1. Erythrocyten.
2. Leukocyten.
3. Spermatozoen und Eizellen.
4. Syncytialzellen.
5. Organzellen und Tumorzellen.

II. Pflanzliche Provenienz.

a) Lösungen.

1. Bakterienextrakte, Extrakte aus Hefe- und Schimmelpilzen, Pyocyanase.
2. Nukleoproteide aus Bakterien.
3. Extrakte aus höheren Pflanzen, besonders aus eiweißhaltigen Samen (Cerealien, Leguminosen). Milchsaft des Sandbüchsenbaumes, einer brasilianischen Euphorbiacee (Hura crepitans).
4. Gereinigte oder reine vegetabilische Eiweißkörper wie Exzelsin, Edestin, Gliadin, Hordein, Zein, Vignin, Glyzinin, Ricin, Krepitin.
5. Rohe vegetabilische Fette und Oele.

b) Zellen.

1. Lebende und abgetötete Bakterien, Hefen, Schimmelpilze.
2. Pollenkörner.

Verhalten der verschiedenen Tierspecies.

Die anaphylaktischen Antigene vermögen bei den meisten warmblütigen Tierarten spezifische Ueberempfindlichkeit hervorzurufen.

Am leichtesten gelingt der Versuch beim Meerschweinchen (Rosenau & Anderson [2], Besredka, Doerr & Russ [1], Wells [1]); es läßt sich schon durch die einmalige Injektion und durch die minimalsten Mengen artfremden Eiweißes anaphylaktisch machen und zeigt bei der neuerlichen Zufuhr kleiner Antigendosen schwere Reaktionen. Das Meerschweinchen reagiert auch völlig konstant; bei geeigneter Versuchsanordnung erhält man 100 Proz. positive Resultate. Versager infolge von individuellen und Rassenverschiedenheiten, wie sie Vasconcellos beschrieben hat, scheinen nur sehr selten vorzukommen. In allen jenen Fällen, wo ermittelt werden soll, ob ein Substrat überhaupt anaphylaktisches Antigen enthält, oder wo es sich um die Feststellung zahlenmäßiger Verhältnisse handelt, sollte man daher aus-

schließlich Meerschweinchen anwenden (Doerr[4]), was auch gegenwärtig meistens geschieht.

Andere Tierspecies werden durch einmalige Injektion kleinster Eiweißmengen nicht oder nicht hochgradig anaphylaktisch, sondern erst nach größeren Dosen oder fortgesetzter methodischer Immunisierung. Sie reagieren auch weniger konstant und zeigen individuelle, sowie Alters- und Rassedifferenzen, der Shock bei der Reinjektion verläuft milder und mehr protrahiert, akuter Exitus ist relativ selten oder wird wie beim Hunde selbst nach den größten Reinjektionsdosen überhaupt nicht beobachtet. Diese Umstände bringen es mit sich, daß manche Autoren über positive, andere über negative Resultate bei derselben Tierspecies berichten. Eine Empfindlichkeitsskala der Warmblüter läßt sich, da Erfahrungen oder systematische Experimente mangeln, nicht aufstellen.

Ohne den Anspruch auf Vollständigkeit insbesondere hinsichtlich der Literaturangaben zu erheben, seien von anaphylaktisch reagierenden Tierarten erwähnt: Pferde (Kraus & v. Stenitzer, Briot & Dopter, Besredka[11], Flexner, Ciuca, Alexandrescu & Ciuca, Briot & Dujardin-Beaumetz); Rinder (Sobernheim, Löffler, Alexandrescu & Ciuca); Ziegen (Kraus & v. Stenitzer); Hammel; Hunde (Richet, Biedl & Kraus, Remlinger[1], Weichardt, & Schittenhelm, Arthus[4], Friedemann, Michaelis & Rona, Nolf, de Stella, Manwaring, Pearce & Eisenbrey); Schweine (Uhlenhuth & Schern); Kaninchen (Arthus[1], v. Pirquet & Schick[3], Kraus & Doerr, Richet, Friedemann, Friedberger & Gröber, Pick & Yamanouchi, Yamanouchi[1], Braun, Neufeld, Briot[1], Scott[2]); Ratten (Arthus[1], Uhlenhuth & Haendel[3], Trommsdorff); weiße Mäuse (Doerr & Russ[2], Braun, Trommsdorff, Pfeiffer & Mita, Uhlenhuth & Haendel, Ritz, Frey, Friedberger & Hartoch, Galli-Valerio); Tauben; Hühner; Enten; Gänse (Jouan, Joachimoglu, Friedberger & Hartoch[1], Uhlenhuth & Haendel[2]); Kaltblüter z. B. Frösche (Friedberger).

Affen scheinen merkwürdigerweise wenig empfindlich zu sein (Uhlenhuth & Haendel[3], Yamanouchi[5]).

Schwierig zu beurteilen ist die Disposition des Menschen für anaphylaktische Prozesse. Um zu einem objektiven Urteil zu gelangen, muß man zunächst von der sogenannten Serumkrankheit, d. h. von den Folgen einer ersten Injektion artfremder Proteine absehen, da es zwar wahrscheinlich, aber nicht absolut sicher ist, daß diese Zustände ursächlich mit der Anaphylaxie identisch sind; man darf vielmehr nur solche Fälle heranziehen, welche dem Typus des aktiv anaphylaktischen Experimentes in jeder Richtung entsprechen. Da zeigen nun einzelne Beobachtungen, daß der Mensch schon durch eine einmalige Injektion von Pferdeserum sensibilisiert werden kann, daß dieser Zustand — wie beim Meerschweinchen — eine sehr lange Dauer besitzt, und daß die Schwere und Akuität der Symptome bei der Reinjektion relativ kleiner Dosen oft eine sehr bedeutende ist (Fälle von Goodall, v. Pirquet & Schick[3], Calcaterra, Currie[1], [2], Lüdke, Otto[3], Flexner, Gilette, Allard, Taylor, Ryfkogel, Hutinel, Miller & Root, Sloan, Haller, Kaufmann, Wiedemann, Thomas & Terriberry, Feer, Netter, Mac Keen, Grysez & Dupuich, Dreyfuss, Dicristina, Bomstein, Asam, Lenzmann u. a.). Wenn beim Menschen bedrohliche Folgen nach Reinjektionen von Pferdeserum seltener beobachtet werden (11. französ. Kongreß für innere Medizin, A. v. Wassermann[2] u. a.), so liegt das daran, daß wiederholte Seruminjektionen zu therapeutischen Zwecken

meist kurz nacheinander, selten aber nach dem erforderlichen Intervall von mindestens 2—3 Wochen und auch dann nicht intravenös oder intraspinal, sondern subkutan ausgeführt werden. Bei subkutaner Reinjektion reagiert aber selbst das höchstempfindliche Meerschweinchen entweder nur lokal oder mit leichten transitorischen Allgemeinsymptomen; erst exzessive Dosen führen bei dieser Applikationsmethode zu schwerem Shock oder gar zum Exitus. Berücksichtigt man das Körpergewicht des Menschen und die höchst bedenklichen, ja letalen Folgen, die selbst subkutane Reinjektionen von wenigen Kubikzentimetern Serum bei einzelnen Individuen hervorriefen, so wird man die Fähigkeit des Menschen, anaphylaktisch zu reagieren, nicht zu gering veranschlagen. Darauf deuten auch die Erfahrungen über die Konstanz der lokalen Anaphylaxie bei wiederholter subkutaner oder intrakutaner Injektion artfremder Proteine, wie sie für Pferdeserum durch v. Pirquet & Schick, Stanculeanu & Nita, Esch, Mongour, für Kaninchenhirn (bei der Lyssaimmunisierung) von Frugoni & Gargiano, Stimson festgestellt wurden. Derartige Erwägungen veranlaßten Doerr[3], den Menschen hinsichtlich seiner Empfindlichkeit für Anaphylaxie an zweiter Stelle, etwa zwischen Meerschweinchen und Kaninchen, einzuordnen; das mag diskutabel erscheinen, doch darf man keinesfalls die praktisch-therapeutische Bedeutung der Anaphylaxiegefahr bagatellisieren, wie das von mancher Seite geschehen.

Der aktiv anaphylaktische Versuch.

Der aktiv anaphylaktische Versuch ist dem Gesagten zufolge am leichtesten beim Meerschweinchen auszuführen (am besten sind nach Doerr & Russ[1] Tiere von 200—300 g) und gliedert sich in drei Etappen:

1. Die **Vorbehandlung** (Sensibilisierung, Präparierung).

Sie besteht beim Meerschweinchen in einer einmaligen Injektion des Eiweißantigens, welche bei hinreichender Dosis zur Erzeugung des anaphylaktischen Zustandes vollkommen genügt. Wiederholte Injektionen steigern die Ueberempfindlichkeit (Otto[1, 4]), von welcher Tatsache man bei sehr eiweißarmen Substraten Gebrauch machen muß.

Die präparierende Injektion wird meist subkutan (über dem Processus xyphoïdeus) ausgeführt; doch gelingt die Sensibilisierung des Tieres ebenso, wenn man das Antigen in die Peritonealhöhle (Otto[4]), in die Herzkammern (Rosenau & Anderson[6]), in die Venen, in das Auge (Krusius[1], Kümmel), in die Cornea (Wessely), oder in das Gehirn einspritzt, welch letztere Tatsache Rosenau & Anderson[9] im Gegensatze zu Besredka & Steinhardt[2] bewiesen haben.

Statt subkutan kann man natürlich auch submukös injizieren z. B. subconjunctival (beim Menschen ausgeführt von Stanculeanu & Nita, bei Kaninchen von Michail).

Wichtig ist ferner, daß auch unverletzte Schleimhäute für Anaphylaktogene permeabel sein können, vornehmlich die Conjunctiva und die Respirationsschleimhaut. Nach Rosenau & Anderson[9] lassen sich Meerschweinchen durch Instillation eines Tropfens von unverdünntem Pferdeserum in den Bindehautsack sensibilisieren und Busson beobachtete das Entstehen einer spezifischen Anaphylaxie nach Inhalation von unverdünntem Rinderserum. Ströbel hatte zwar in letzterer Hinsicht negative Ergebnisse, doch ist die Möglichkeit der Passage unveränderter Antigene durch Conjunctiva und Respirationsschleimhaut auch auf anderen Gebieten sichergestellt (pulmonaler Tetanus, Ricinimmunisierung etc.).

In allen angeführten Fällen gelangt das Antigen mit Umgehung des Darmkanals direkt in die Gewebe und die Zirkulation **(parenterale Zufuhr)**; für die menschliche Pathologie bietet aber auch die Frage ein spezielles Interesse, ob es nicht möglich ist, Tiere durch Verfütterung von spezifischem Eiweiß, also auf **enteralem** Wege, anaphylaktisch zu machen. Diese Möglichkeit war nach den Erfahrungen, die man seit EHRLICHS oralen Ricinimmunisierungen bis auf die heutige Zeit über die Durchlässigkeit der Magendarmwand für die verschiedensten Antigene (Toxine, Bakterienproteine, Präzipitinogene und Lysinogene) gesammelt hat, a priori zu bejahen und konnte auch tatsächlich bestätigt werden; doch sind die positiven Befunde stets als Ausnahmen zu betrachten, die zum Teil auf das Konto gewaltsamer Versuchsbedingungen gesetzt werden müssen. Bei Sondenfütterung läßt sich außerdem das Hineingelangen kleiner Antigenmengen in die Lunge schwer ausschließen.

ROSENAU & ANDERSON[2,6] vermochten Meerschweinchen gegen Pferdeserum zu sensibilisieren, indem sie dieselben längere Zeit mit einer Futtermischung nährten, die getrocknetes Pferdeserum oder Pferdefleisch enthielt. Erhitzte man das Pferdefleisch auf 110° C, so ließ sich damit keine enterale Anaphylaxie erzeugen. Nur ein Teil der Versuche gab ein positives Resultat, und es war stets die Verfütterung größerer Antigenmengen erforderlich; die einmalige intrastomachale Einführung von Pferdeserum (0,004—1,0 ccm) mit der Schlundsonde hatte keinen Erfolg (ROSENAU & ANDERSON, MC CLINTOCK & KING). Diese Ergebnisse wurden von CITRON, FUKUHARA[2], LAROCHE, RICHET fils & SAINT-GIRONS, KLEINSCHMIDT für Meerschweinchen und verschiedene Antigene bestätigt z. B. defibriniertes Hammelblut, rohe und gekochte Kuhmilch. Desgleichen werden nach RICHET[26,29,31] Hunde, die man mit Krepitin füttert, gegen dieses Toxalbumin spezifisch überempfindlich. — NOBÉCOURT injizierte Kaninchen wiederholt, und zwar entweder täglich oder in Intervallen von 3—8 Tagen Hühnereiklar mit einer Sonde in den Magen oder das Rectum; die Tiere gingen größtenteils ein, besonders wenn es sich um jugendliche Exemplare handelte oder wenn längere Intervalle eingehalten wurden. Die Obduktion ergab nephritische Veränderungen (NOBÉCOURT & PAISSEAU). Hier erscheint es fraglich, ob der Exitus als Anaphylaxie gedeutet werden darf; dasselbe gilt von den Experimenten BÖRNSTEINS, der 32 Kaninchen 9—16 Wochen täglich per Katheter mit Rinderlinse fütterte und schließlich bei 6 Tieren unmittelbar nach einer solchen Prozedur shockartigen Tod eintreten sah. — Zur weiteren Klärung dieser Verhältnisse unternahm CLOUGH folgende Versuche: er verrieb bei Meerschweinchen eine Pferdeserum-Lanolinsalbe in die skarifizierte und die unverletzte Haut, sowie in die Conjunctivalschleimhaut und zwar täglich an 7—12 aufeinander folgenden Tagen, wobei die einzelnen Einreibungen mehrere Minuten dauerten; ferner injizierte er dicke Mischungen von Pferdeserum und Gummi arabicum wiederholt in die Vagina oder das Rectum. Mit jeder von diesen Methoden gelang es ihm, wenn auch nicht konstant, typische Anaphylaxie gegen Pferdeeiweiß hervorzurufen. WALKO sah bisweilen nach rektaler Zufuhr von Pferdeserum, Eidotter, nicht aber von Hühnereiweiß spezifische Anaphylaxie beim Meerschweinchen, glaubt aber, daß kleine, durch den Katheter gesetzte Verletzungen daran Schuld tragen. — Beim Menschen studierte die Resorption artfremder Proteine im Magendarmkanal MICHELI. Er verabreichte normalen Individuen und Leuten mit gestörter Magendarmfunktion per os 70—120 ccm inaktiviertes Rinder- oder Hammelserum, entnahm ihnen nach einigen Stunden Blutproben und vermochte mit 5 ccm des abgeschiedenen Serums Meerschweinchen gegen das betreffende Eiweiß aktiv zu anaphylaktisieren. — Artfremdes Eiweiß, speziell anaphylaktisches Antigen, kann also zweifellos die Darmwand passieren und unverändert in die Zirkulation übertreten, woselbst es dann antigene Wirkung entfaltet. Doch betonen alle Untersucher die Inkonstanz der Resultate, wofür mehrere Momente verantwortlich gemacht werden können. LESNÉ & DREYFUS[5] injizierten bei laparotomierten Kaninchen und Hunden Aktinokongestin und Hühnereiklar direkt in den Magen, Dünndarm oder Dickdarm und sahen nur im letzten Fall Ueberempfindlichkeit eintreten. Sie konnten zeigen, daß nicht die Salzsäure die Sensibilisierung verhindert, wohl aber eine entsprechend lange Pepsin- oder Pankreatinverdauung, und daß hierbei die antigene Funktion des Hühnereiweißes stärker leidet, als die

des Toxalbumins. Darnach könnte also schon die normale Verdauung je nach ihrer Dauer und je nach der Art des Antigens die enterale Sensibilisierung beeinflussen. Nach den Versuchen von Mayerhofer & Přibram besitzt ferner der jugendliche und der erkrankte (enteritische) Darm bei Mensch und Tier eine abnorme Durchlässigkeit für die verschiedensten Antigene, weil der Quellungszustand der Darmmembranen erhöht ist und die Permeabilität kolloidaler Membranen für wasserlösliche Kolloide (Antigene) mit ihrem Wassergehalt steigt. Endlich ist die Zusammensetzung der normalen Nahrung des Organismus für die enterale Sensibilisierung von Bedeutung. Nach Rosenau & Anderson kann man bei Herbivoren leicht Fütterungsanaphylaxie mit Pferdeserum (tierischem Eiweiß) erzeugen, bei Omnivoren und Carnivoren dagegen schwer. Hierher gehört auch die Angabe von Wells & Osborne[1], daß Meerschweinchen mit einem Pflanzenproteïn auch auf parenteralem Wege nicht sensibilisiert werden können, wenn sie längere Zeit damit gefüttert wurden; später stellte Wells ergänzend fest, daß die Fütterung mit einem Proteïn die Tiere zunächst empfindlich macht d. h. enteral sensibilisiert, daß aber bei fortgesetzter oraler Zufuhr der überempfindliche Zustand abblaßt und schließlich durch einen refraktären ersetzt wird, in welchem auch die zweimalige parenterale Injektion nach Art eines anaphylaktischen Experimentes erfolglos bleibt. Dieses refraktäre Verhalten läßt sich nach Wells mit den vegetabilischen Proteinen der natürlichen Nahrung leichter erreichen, als mit animalischen, eine Tatsache, die mit dem von Rosenau & Anderson beschriebenen Verhalten von Carni- und Herbivoren gegen tierisches Eiweiß gut stimmt. Die Beobachtung von Lesné & Dreyfus[6], daß sensibilisierte Kaninchen, die man 4 Tage vor der sonst tödlichen Reinjektion von Eiweiß auf reine Wasserdiät setzt, völlig vor dem Shock geschützt erscheinen, sowie ähnliche Erfahrungen von Konstansoff bei Meerschweinchen lassen sich vielleicht auch so erklären, daß die Hungertiere zwar sensibilisiert werden, daß aber andere Bedingungen für das Zustandekommen der anaphylaktischen Reaktion durch die Aenderung des Stoffwechsels Störungen erleiden.

Die zur einmaligen subkutanen Vorbehandlung von Meerschweinchen ausreichenden Antigenmengen richten sich in erster Instanz nach dem Gehalt der betreffenden Substrate an biologisch aktivem Eiweiß. Für artfremde Sera sind sie außerordentlich klein, wie schon Otto[1] bei der Nachprüfung des Phänomens von Theobald Smith fand. Rosenau & Anderson[2] bekamen noch deutliche Ueberempfindlichkeit nach subkutaner Injektion von 0,000001 ccm, Besredka & Steinhardt nach 0,00001 ccm Pferdeserum, Doerr & Russ[1] nach 0,00001 ccm Rinderserum, H. Pfeiffer[14] nach derselben Dosis Schweineserum und Menschenserum. Für kristallisiertes und durch Umkristallisieren gereinigtes, nach Hopkins & Pincus dargestelltes Albumin aus Hühnereiweiß fand Wells als minimalste sensibilisierende Dosis 0,00000005 g, für kristallisiertes Edestin (Pflanzeneiweiß aus den Samen von Linum usitatissimum) 0,0000001 g und für ein Globulin aus den frischen Samen von Cucurbita maxima 0,0000005 g (Wells & Osborne[1]). Nun enthält artfremdes Serum ungefähr 10 Proz. seines Gewichtes Eiweiß-Trockensubstanz und von dieser wirken hauptsächlich die Globuline (s. S. 1000) antigen, welche etwa die Hälfte betragen, so daß sich unter Berücksichtigung dieser Faktoren die Dosis sensibilisans minima für trockenes Serumglobulin auf 0,00000005 bis 0,0000005 g berechnet. Es ist nun gewiß interessant und auffällig, daß alle diese Ziffern für so verschiedene Proteine einerseits enorm klein sind, andererseits untereinander außerordentlich übereinstimmen.

Die Anaphylaxie, welche beim Meerschweinchen durch einmalige Subkutaninjektion solcher Minima erzeugt wird, ist aber nicht konstant und auch nicht hochgradig. Um ausgeprägte, maximale Ueberempfindlichkeit zu erzielen, braucht man größere Antigenmengen, 0,1 ccm Rinderserum (Doerr & Russ[1]), 0,001 ccm Pferdeserum

(Rosenau & Anderson[2]), 0,0001 g kristallisiertes Eiereiweiß (Wells); um sichere und gleichmäßige Resultate zu bekommen, präpariert man am besten mit 0,01—0,1 ccm artfremden Serums.

Zur Sensibilisierung von Kaninchen kann man nach dem ursprünglichen Vorgange von Arthus[1] wiederholte subkutane, aber auch intraperitoneale oder intravenöse Antigeninjektionen (1—2 ccm artfremdes Serum) verwenden; Friedemann[2] empfiehlt 2 intravenöse Einspritzungen von 1—2 ccm in einem Abstande von 2—4 Wochen, denen man nach 8 Tagen die Probe mit hohen Antigendosen (3—5 ccm artfremdes Serum) folgen läßt. Nach Friedberger, Arthus[6, 7], Scott[2], Pick & Yamanouchi, Schürer & Strassmann läßt sich hochgradige Anaphylaxie beim Kaninchen auch durch eine einzige präparierende Injektion erzielen. Friedberger[19] behandelt nicht zu leichte Kaninchen (über 1500 g) mit 1 ccm Serum intravenös und prüft die Ueberempfindlichkeit schon nach 7—9 Tagen mit derselben Dosis pro Kilo Körpergewicht. Scott[2] hat die Kaninchenanaphylaxie sehr genau und systematisch untersucht und fand, daß diese Tiere am besten anaphylaktisch werden, wenn man ihnen 5 ccm artfremdes Serum pro Kilo Körpergewicht subkutan oder endovenös einspritzt und zwischen dem 10. bis 20. Tage die Probe mit 3 ccm intravenös vornimmt; kommt das Tier durch, so wird es zunächst antianaphylaktisch, am 5. Tage erscheint aber wieder die Anaphylaxie und wird am 7. Tage bereits maximal. Nach wiederholten Injektionen verkürzt sich also die Zeit, welche bis zur völligen Ausbildung der Ueberempfindlichkeit verstreicht. Eigene Versuche an größeren Kaninchenserien ergaben bei Anwendung aller angeführten Methoden — auch der von Friedemann — höchst inkonstante und unbefriedigende Resultate, die geeignet scheinen, ein entschiedenes Mißtrauen gegen weitgehende, auf wenige Experimente an dieser Tierart basierte Schlüsse zu erwecken.

Die kleinen Antigenmengen, welche Meerschweinchen anaphylaktisch machen, sind beim Kaninchen ohne Wirkung (Scott[2]). Wenn man auch die Differenz des Körpergewichtes und die Angabe von Arthus[6, 7] berücksichtigt, daß nach einmaliger subkutaner Injektion von 0,1 ccm auch beim Kaninchen schwache Ueberempfindlichkeit eintritt, so ergeben sich für die Präparierungsfähigkeit beider Tierspecies noch immer 1000—10000-fache Differenzen (gemessen an der Dosis sensibilis. minim.).

Hunde sensibilisiert man durch eine einmalige Injektion von 3—5 ccm Serum hinreichend, um bei der intravenösen Probe mit großen Dosen deutliche, der experimentellen Analyse zugängliche Symptome zu erhalten (Biedl & Kraus[9]).

Mäuse werden schon durch einmalige intraperitoneale Injektion von 0,01 ccm Meerschweinchenserum oder 0,02 ccm Pferdeserum anaphylaktisch, zeigen aber bei der Probe ein sehr variables Verhalten; diese individuellen Differenzen können zwar nicht völlig, aber wenigstens zum Teile durch einmalige oder besser zweimalige Vorbehandlung mit großen Dosen (0,3—0,5 ccm intraperitoneal oder intravenös) ausgeglichen werden. Beim Präparieren in zwei Etappen wäre ein Intervall von 3—4 Tagen einzuhalten; Prüfung der Ueberempfindlichkeit 10—14 Tage später (Ritz).

2. Die **Inkubationsperiode** (Latenzstadium, präanaphylaktische Periode).

Schon den ersten Autoren, welche sich mit der Eiweißallergie befaßten, war es bekannt, daß nach der Vorbehandlung bei Tier und Mensch ein gewisser Zeitraum verstreichen muß, bevor die Ueberempfindlichkeit nachweisbar wird; sie ist im Moment ihres Erscheinens zunächst schwach ausgeprägt, um dann allmählich zuzunehmen (Rosenau & Anderson [2, 6, 9], Doerr & Russ [1], Friedberger & Burckhardt). In diesem Verhalten dürfen wir ein Argument erblicken, daß es sich hier um eine Immunitätsreaktion handelt, um so mehr, als die Angaben über die Dauer des Intervalles den Gesetzen des zeitlichen Ablaufes der Antikörperproduktion entsprechen. Es ist aber klar, daß die Dauer der Inkubation durch zahlreiche Faktoren beeinflußt werden kann, und zwar: durch die Art des Antigens, die zur Vorbehandlung gewählte Dosis, die Methode der Applikation, durch die Species des Versuchstieres und schließlich durch die Methode der Prüfung des anaphylaktischen Zustandes, indem sich die leichteren initialen Grade desselben bei Anwendung einer wenig empfindlichen Prüfungstechnik der Beobachtung entziehen.

In den neueren quantitativen Versuchen ist auf diese Verhältnisse zum Teil Rücksicht genommen. Doerr & Russ [1] fanden, daß mit 0,01 ccm Rinderserum sensibilisierte Meerschweinchen von 250 g schon nach 5 Tagen leichte Symptome zeigen können, wenn man ihnen 0,2 ccm Rinderserum intravenös reinjiziert, daß nach $6^1/_2$ Tagen Exitus eintreten kann, daß derselbe aber erst nach 8 Tagen, also vom Beginne des 9. Tages an konstant erfolgt. Aehnliche Daten bekamen Rosenau & Anderson [2, 6, 9] für Pferdeserum, Friedberger & Burkhardt für Hammelserum, Pfeiffer & Mita [1] für Pferde- und Rinderserum.

Gleiche Resultate wie mit 0,01 ccm erhält man auch durch die einmalige Vorbehandlung mit mittleren und hohen Antigendosen. Nach Rosenau & Anderson [9] reagieren Meerschweinchen auf die intracerebrale Injektion von 0,25 ccm Pferdeserum mit schweren Symptomen, wenn man ihnen 14 Tage vorher subkutan Pferdeserum injiziert hat, gleichgültig, ob die präparierende Dosis 0,01, 0,1, 1,0 oder 8,0 ccm betrug. Auch berichten Friedberger & Burkhardt, daß nach subkutaner Vorbehandlung mit 1,0 ccm Hammelserum die Anaphylaxie bereits am 5. bis 7. Tage angedeutet war und daß die Meerschweinchen vom 9. Tage an regelmäßig und akut der intravenösen Probe erlagen. Damit stehen ältere Angaben im Widerspruch, denen zufolge sehr massive Antigenquantitäten, die man zur Vorbehandlung benützt (bis 10 ccm Pferdeserum), die präanaphylaktische Periode auf mehrere Wochen verlängern (Otto [1], Gay & Southard [1], frühere Versuche von Rosenau & Anderson). — Wiederholte Injektionen kompakter Dosen haben beim Meerschweinchen zweifellos diese Wirkung, da Remlinger [1] nach 3—4maliger Vorbehandlung mit 10 ccm Pferdeserum in Abständen von einer Woche erst 1 Monat nach der letzten Injektion ein Resultat erzielte (vgl. auch Nicolle S. 973). Hierher gehört auch die Beobachtung von Besredka, daß man das Auftreten der Anaphylaxie verzögert, wenn man in der präanaphylaktischen Periode größere Antigenmengen injiziert. Hier wird indes das späte Erscheinen der Ueberempfindlichkeit durch die Einschaltung antianaphylaktischer Phasen bedingt.

Eine Verlängerung des präanaphylaktischen Stadiums beobachtet man aber auch bei der Sensibilisierung mit minimalsten Antigenmengen (Rosenau & Anderson, Doerr & Russ [1]). So reagieren mit 0,001 ccm Rinderserum präparierte Meerschweinchen schon am 8. Tage auf 0,2 ccm Rinderserum intravenös mit Tod, während nach 0,0001—0,00001 ccm 19—25 Tage verstreichen mußten, bevor die Anaphylaxie derart intensiv war. Eine Bestätigung dieser Tatsache ist auch in der Angabe von Uhlenhuth & Haendel [2] enthalten, daß man bei Anaphylaxieversuchen mit Oelen, Se- und Exkreten, Insekteneiweiß, Mumienmaterial etc. (also eiweißarmen oder partiell denaturierten Substanzen) die Prüfung des anaphylaktischen Zustandes zweckmäßig beträchtlich später (nach 4—5 Wochen) anstellt, als bei Verwendung von nativem Eiweiß d. h. artfremdem Serum. Aehnlich verhält sich auf 80° erhitztes Rinderserum, welches in Dosen von 0,01 ccm erst in 30 Tagen Anaphylaxie erzeugt, während

nicht erhitztes in gleicher Menge schon binnen 6—8 Tagen wirkt (Doerr & Russ[1]). Einschlägige Beobachtungen finden sich auch bei Hintze, Laroche, Richet fils & Saint-Girons u. a. — Zusatz von subletalen Dosen Diphtherietoxin soll die Inkubation abkürzen (Frey).

Der Weg, auf dem das sensibilisierende Antigen einverleibt wird, scheint von geringer Bedeutung zu sein. Nach Rosenau & Anderson[9] werden cerebral präparierte Meerschweinchen am 7., subkutan vorbehandelte (unter gleichen Versuchsbedingungen) erst am 9. Tage anaphylaktisch. Laroche, Richet fils & Saint-Girons geben für die Kuhmilchanaphylaxie von Kaninchen an, daß die enterale Sensibilisierung rascher wirkt als alle parenteralen Methoden, da sie schon am 5. Tage nach der ersten Fütterung Erfolg hatten.

Hochempfängliche Tierspecies werden schneller hypersensibel als minder empfängliche. Die minimale Inkubationsdauer beträgt beim Meerschweinchen 5 Tage (Gay & Adler, Doerr & Russ[1], Pfeiffer & Mita), beim Menschen 7 Tage (v. Pirquet & Schick[3]), beim Kaninchen 10 Tage (Scott[2]), beim Hunde 2—3 Wochen (für Aktinokongestin und Krepitin festgestellt von Richet, für Serum von Biedl & Kraus).

Die längere Dauer der Latenzperiode bei den weniger empfindlichen Species oder nach der Präparierung des Meerschweinchens mit minimalsten Antigenmengen ist vermutlich nicht so zu deuten, daß in diesen Fällen die Antikörperbildung später beginnt. Neueren Arbeiten zufolge setzt die letztere überhaupt nicht plötzlich ein, sondern schon bald nach der Antigenzufuhr (Friedberger & Mita[1]), und das beobachtete Intervall bezeichnet nur den Zeitpunkt, zu welchem die Immunsubstanz im Blute durch das Experiment nachweisbar wird. Der schwache „ictus immunisatorius" kleinster Antigenquantitäten oder träge Antikörperbildung bei bestimmten Tierarten schieben dann einfach den Termin weiter hinaus, bis zu dem die Anhäufung der Immunstoffe im Serum den für den Nachweis erforderlichen Grad erreicht.

Einen anderen Mechanismus besitzt die Verlängerung der Inkubation durch die „Konkurrenz der Antigene" (Benjamin & Witzinger[2]). Spritzt man mehrere Eiweißantigene zu gleicher Zeit und in gleicher Menge ein, so bilden sich gleichzeitig mehrere spezifische Anaphylaxieformen aus, die sich nach dem gewohnten Intervall an demselben Tier einzeln demonstrieren lassen (Mori[1], Doerr & Moldovan[1], Friedberger[20], Kumagai & Odaira). Injiziert man hingegen einem Meerschweinchen 1 ccm Pferdeserum und nach 24 Stunden 0,01 ccm Rinderserum subkutan, so wirkt die intravenöse Reinjektion von 0,2 ccm Rinderserum nach weiteren 7 Tagen nicht wie sonst tödlich, sondern erst nach 11—15 Tagen und auch dann noch nicht regelmäßig. Minder intensiv wird die anaphylaktogene Wirkung des Rinderserums beeinflußt, wenn man die Injektion von Pferdeserum nicht vorher, sondern gleichzeitig vornimmt oder gar später. Es scheint, daß die 100-fach größeren Dosen des schützenden Antigens die Produktionsstätten der Eiweißantikörper so stark in Anspruch nehmen, daß sie für den Reiz einer viel kleineren Menge eines zweiten Antigens nicht empfänglich sind. Benjamin & Witzinger haben auf diese „Konkurrenz der Antigene" weitgehende klinische Folgerungen basiert, und wollen auf diesem Wege die Mitigierung des Scharlachs durch Injektion von normalem Pferdeserum, die Heilung einer Infektion durch eine andere (Leukämie durch Erisypel) erklären.

Die maximale Dauer des aktiv-anaphylaktischen Zustandes ist beim Meerschweinchen sehr beträchtlich. Rosenau & Anderson[2, 6, 9] konstatierten stärkste Ueberempfindlichkeit 460, 732, ja 1096 Tage

nach einmaliger Sensibilisierung mit Pferdeserum. Die durchschnittliche Dauer ist nicht genau bekannt; sie scheint im allgemeinen nicht unerheblich zu sein, dürfte aber vom Antigen abhängen, da nach Ninni mit Schildkrötenserum präparierte Meerschweinchen 30 Tage nach der Vorbehandlung meist nicht mehr reagieren. Beim Menschen pflegt die sofortige Reaktion auf Reinjektion von Pferdeserum bis zu 6 Monaten nach der ersten Injektion häufig aufzutreten, dann wird sie seltener. Currie[1] studierte aber einen Fall von Serumanaphylaxie bei einem Mädchen, bei dem 27 ccm Pferdeserum 1817 Tage nach der 1. Injektion einen schweren, typischen Symptomenkomplex auslösten, und bei einem Patienten von Allard betrug das Intervall sogar $5^1/_2$ Jahre. Beim Kaninchen verschwindet der anaphylaktische Zustand bald nach dem 20. Tage (Scott[2]), beim Hunde nimmt er zu dieser Zeit ebenfalls ab, kann aber in geminderter Intensität mehrere Monate fortbestehen (Aktinokongestinversuche von Richet[2]).

3. Die **Probe** (Reinjektion, épreuve, injection déchaînante).

Sie besteht in der neuerlichen Einverleibung des zur Vorbehandlung verwendeten Substrates und hat den Zweck, das Vorhandensein und den Grad der Ueberempfindlichkeit der Beobachtung des Experimentators zugänglich zu machen.

Je nach der Art der Antigenzufuhr sind die Ueberempfindlichkeitssymptome entweder rein lokal und äußern sich als rasch auftretende entzündliche Oedeme, die sich nach verschieden langer Dauer rückbilden oder in Nekrosen übergehen, oder es kommt zu Allgemeinerscheinungen, die alle Abstufungen von den Zeichen leichten Unbehagens bis zum schwersten Shock zeigen können.

Es bleibt natürlich dem Ermessen des Einzelnen überlassen, welches Kriterium er für die Diagnose einer vorhandenen Anaphylaxie verwendet. Bei quantitativen Reihenversuchen an Meerschweinchen liefert der akute Tod im Vereine mit dem charakteristischen Obduktionsbefund zuverlässige Grenzwerte für die zahlenmäßige Beurteilung (Doerr & Russ[1]); ein derartiges Ergebnis beantwortet auch prinzipiell wichtige Fragen in der eindeutigsten Art. Wo es sich darum handelt, überhaupt das Bestehen einer Anaphylaxie, wenn auch in Spuren, nachzuweisen, oder wo man gezwungen ist, an Tieren zu arbeiten, die nicht oder nicht regelmäßig akut im Shock verenden, stehen andere, zum Teil feinere Indikatoren zur Disposition, wie z. B. der anaphylaktische Temperatursturz nach H. Pfeiffer[4], Blutdrucksenkungen nach Richet, Biedl & Kraus[1, 2], Arthus[3, 4, 6], die eintretende Leukopenie, verzögerte Gerinnbarkeit des Blutes, die resultierende Antianaphylaxie (s. daselbst), die pyrogene Wirkung kleinster Antigendosen nach Friedberger & Mita[1] etc.; bei ihrer Benützung ist man indes zahlreichen subjektiven und objektiven Fehlerquellen ausgesetzt und die Meinungen über ihre Brauchbarkeit divergieren oft beträchtlich.

Die Schwere der Symptome richtet sich nach der Tierspecies (Meerschweinchen reagieren absolut und relativ am stärksten), nach der Natur, speziell der Löslichkeit des Antigens, nach der zur Vorbehandlung benützten Dosis, der Dauer des Intervalles, der Technik der Reinjektionsprobe und der hierzu gewählten Antigenmenge.

Ceteris paribus ist natürlich auch das Körpergewicht der Tiere von Einfluß. Friedberger[19] präparierte Meerschweinchen von ver-

schiedenem Gewichte mit je 0,02 ccm Hammelserum pro 100 g Tier subkutan und bestimmte nach 15 Tagen die intravenös tödliche Reinjektionsdosis; sie betrug (pro 100 g Körpergewicht) bei Meerschweinchen von 190—220 g 0,005 ccm, bei solchen von 270—390 g ebensoviel, bei Tieren von 500—600 g aber 0,5 ccm. Die Dosis letalis ist also dem Körpergewicht nicht proportional. Nach SACHS sind Meerschweinchen von 300—350 g am empfindlichsten, solche von 200 g schon etwas weniger. Nach eigenen Erfahrungen scheinen die Angaben von FRIEDBERGER richtig zu sein, woraus sich die Folgerung ergibt, im gleichen Versuch gleich schwere Tiere zu verwenden und solche über 350 g überhaupt zu vermeiden. Ob man den Fehler der Wahl ungleich schwerer Meerschweinchen selbst innerhalb gewisser Breiten (200—400 g) durch Umrechnen der Reinjektionsdosen auf 100 g Tiergewicht völlig kompensieren kann, ist sehr fraglich.

Die Probe (Reinjektion) kann erfolgen:

a) Intrakutan (nach Art der Intradermoreaktion von MANTOUX mit Tuberkulin, für die Eiweißallergie des Kaninchens als Methode verwendet von KNOX, MOSS & BROWN, AMBERG & KNOX, beim Meerschweinchen von LÖWENSTEIN, FUKUHARA [3, 5], MARBÉ & RACHEWSKI [1], beim Menschen von MOSS, ESCH [3], LOMBARDO). Man rasiert bei präparierten Kaninchen die Haut an der Flanke oder am Bauche und injiziert 5 Stunden später 0,001—0,1 ccm Antigen (z. B. Pferdeserum) intrakutan. Die spezifische Lokalreaktion (eine kreisförmige, heiße, rote, 0,5—2 cm im Durchmesser haltende Quaddel) erscheint nach 12 bis 14 Stunden und erreicht ihr Maximum nach 24—36 Stunden; sie kann 10 Tage nach einmaliger Vorbehandlung beim Kaninchen bereits ausgelöst werden und bleibt dann mindestens durch drei Monate positiv.

b) Subkutan (beim Kaninchen benützt von ARTHUS [1], v. PIRQUET & SCHICK [3], NICOLLE, beim Meerschweinchen von SMITH, OTTO [1], LEWIS [1]). Beim Meerschweinchen lösen 5—10 ccm artfremden Serums, subkutan reinjiziert, schwere Symptome aus, welche sich nach ca. 30 Min. einstellen und nach einer bis mehreren Stunden zum Tode führen können. Sicheren Exitus bewirken erst 15—20 ccm Serum (LEWIS [1]). Nach kleinen Dosen fehlen shockartige Allgemeinerscheinungen und es entwickelt sich nur eine Lokalreaktion (lokale Anaphylaxie nach ARTHUS) in Form eines Oedems, das von der Injektionsstelle aus fortschreitet und in Nekrose übergehen kann, wenn die Tiere nicht früher verenden (LEWIS). Beim anaphylaktischen Menschen kann die subkutane Injektion sowohl von Allgemeinerscheinungen als von lokaler Reaktion begleitet sein; wiederholte subconjunctivale Einspritzungen von Pferdeserum riefen an Intensität und Ausbreitung stetig zunehmende Oedeme und Intumeszenz der regionären Lymphknoten hervor (STANCULEANU & NITA). Kaninchen zeigen nach subkutaner Injektion nur Lokalreaktion; bei Hunden soll auch diese selbst nach wiederholter subkutaner Einspritzung von artfremdem Serum fehlen (ARTHUS, BIEDL & KRAUS).

c) Intracorneal (WESSELY). Es kommt zu einer unmittelbaren und stürmischen Lokalreaktion in Form einer Hornhauttrübung, an welche sich alsbald eine Vaskularisation des Gewebes (Keratitis parenchymatosa) unter schwächerer oder stärkerer Mitbeteiligung der Iris anschließt.

d) Intraperitoneal, nur für Meerschweinchen geeignet (OTTO [1, 2], BESREDKA, ROSENAU & ANDERSON, H. PFEIFFER, THOMSEN u. a.). In neuerer Zeit wurde die Methode von WELLS & OSBORNE für Pflanzenproteine empfohlen, die wegen ihrer hämagglutinierenden Eigenschaften nicht endovenös gegeben werden können. Die Dosis letalis beträgt für hochgradig anaphylaktische Meerschweinchen bei artfremdem Serum 4—6 ccm, bei kristallisiertem Ovalbumin 0,0005 g (WELLS); der Exitus erfolgt in $^1/_2$—2 Std. Kleinere Dosen rufen mehr oder minder schwere Symptome hervor, von denen sich die Tiere in einigen Stunden wieder erholen; die kleinste krankmachende Dosis beträgt für Edestin, Exzelsin und Cucurbitaglobulin 0,003—0,005 g. Nach ARTHUS gelingt es auch bei anaphylaktischen Kaninchen gewisse Allgemeinerscheinungen (Drucksenkung) durch intraperitoneale, ja sogar subkutane Antigeninjektion auszulösen.

e) Subdural (GAY, SOUTHARD & FITZGERALD, FRIEDBERGER), intracerebral (NICOLLE, BESREDKA & STEINHARDT [1]) und intraspinal (BESREDKA &

Lisofski[1]). Dosis letalis für sensibilisierte Meerschweinchen und Pferdeserum nach Besredka schwankend zwischen 0,008—0,25 ccm, für Hühnereiklar 0,02 bis 0,05 ccm (Besredka & Bronfenbrenner[1]). Für gleichmäßig sensibilisierte Meerschweinchen (0,01 subkutan) betrug die letale Dosis in einem Versuche Friedbergers[11]: subdural 0,05, intracerebral 0,04—0,05, intravenös 0,05 ccm pro 100 g Meerschweinchen. Beim Kaninchen (Arthus[4, 6]), sowie beim Hunde lassen sich durch die cerebrale Probe keine anaphylaktischen Erscheinungen auslösen, offenbar, weil bei diesen wenig empfindlichen Tieren nur große Mengen Antigenlösung wirken, die auf diesem Wege nicht einverleibt werden können.

f) Intrakardial (Morgenrothsche Technik, zuerst angewendet von Rosenau & Anderson[2]). Gleichwertig mit intravenös hinsichtlich des Effektes, aber technisch schwieriger, eingreifender, daher weniger verläßlich; von Uhlenhuth und seinen Schülern bevorzugt.

g) Intravenös. Seit Richet[2] in Verwendung, für größere Versuchstiere (Hunde, Kaninchen) die einzig anwendbare, für Meerschweinchen die beste Methode (Kraus & Doerr, Doerr & Russ[1]). Sie ist sehr einfach und gestattet eine exakte Dosierung. Meerschweinchen werden am Rücken liegend aufgespannt, die Jugularis durch einen seitlichen Hautschnitt freigelegt und durch 2 kleine Sperrpinzetten zentral und peripher abgeklemmt. Dann sticht man die Kanüle der Spritze, deren Kolben keine Luft enthalten darf, in die Jugularis ein, lüftet die zentrale Klemme und injiziert die Flüssigkeit unter gelindem Druck. Im Momente des Herausziehens der Kanüle faßt der Assistent mit der Sperrpinzette die Einstichstelle, welche mit Seide ligiert wird. Hautnaht mit Michel-Klammern. (Hinsichtlich der Technik vgl. auch H. Pfeiffer[18] und Friedberger[18]; a. l. O. finden sich Angaben über ein praktisches Spannbrett, welches sich für die Fixierung von intravenös zu injizierenden Meerschweinchen besonders eignet.) Die Symptome treten so wie bei intracerebraler und intrakardialer Probeinjektion sofort auf, der Exitus erfolgt meist in wenigen (3 bis 8) Minuten; überleben die Tiere den Shock, so erholen sie sich sehr rasch. Bei einmal mit 0,01 ccm Rinderserum sensibilisierten Meerschweinchen beträgt die intravenös letale Dosis nach einem Intervall von 14 Tagen 0,01—0,04 ccm; bei längerer Inkubation oder wiederholt vorbehandelten Tieren kann sie auf 0,005 ccm sinken. Die kleinste krankmachende Dosis, die noch sicher konstatierbare Symptome erzeugt, dürfte bei 0,001 ccm artfremden Serums liegen (Doerr & Russ). Für Hühnereiklar beziffern Besredka & Bronfenbrenner die Dosis letalis min. gleichfalls mit 0,01—0,005 ccm bei intravenöser Probe.

h) Retrookulär bzw. intraorbital (Mori, Baldwin, Gay, Southard & Fitzgerald).

i) Intraokulär (Krusius, Kümmell).

k) Durch Injektion des Antigens in den Ductus choledochus, was bei gleichartig präparierten Kaninchen stärker wirken soll als die intravenöse Einspritzung (Blaizot[3]). Zu diesem Zwecke müssen die Tiere laparotomiert, das Duodenum eröffnet und so die Vatersche Papille zugänglich gemacht werden.

l) Durch stomachale oder rectale Zufuhr des Antigens, die anaphylaktischen Symptome werden also durch verfüttertes und unverändert resorbiertes Antigen ausgelöst. Positive Versuche will Richet[26, 29, 31] mit Krepitin an Hunden bekommen haben; über Nobécourt und Börnstein s. S. 979. Beim Menschen ist eine enterale Antigenzufuhr zweifellos imstande, anaphylaktische Symptome hervorzurufen (s. S. 1123).

m) Durch Inhalation von versprayten Antigen (Busson, Friedberger & Mita[1], Schlecht). Es entwickeln sich Entzündungen und Nekrosen, die als Analogon zu den Hautveränderungen nach subkutaner Antigenreinjektion, also als lokale Anaphylaxie aufzufassen sind; gleichzeitig fiebern die Tiere (Meerschweinchen). Ströbel erzielte mit dieser Methode weder Fieber noch Pneumonie; um letztere zu erzeugen, mußte er das Antigen beim spezifisch präparierten Meerschweinchen direkt in das Lungenparenchym einspritzen. Ebenso sah Ishioka nach Antigeninhalation nur geringgradige Veränderungen.

n) Intratracheal (Ishioka). Nach Freilegung der Luftröhre werden in das Lumen derselben 0,05—0,1 ccm Antigen z. B. Pferdeserum mit feiner Kanüle injiziert. Ein Teil der Tiere verendet im Shock, andere erholen sich wieder und zeigen, wenn sie nach 1—3 Tagen getötet werden, emphysematöse und pneumonische Veränderungen, von denen die letzteren interstitiell oder parenchymatös sein können.

Identität der sensibilisierenden und shockauslösenden Eigenschaft.

Das anaphylaktische Antigen tritt bei aktiver Versuchsanordnung zweimal in Funktion, erstens bei der Sensibilisierung der Tiere, zweitens bei der Reinjektion zur Auslösung der Symptome. DOERR & RUSS[1, 3] haben nun darauf hingewiesen, daß in diesen beiden Fällen sehr verschiedene Mengen desselben Eiweißantigens notwendig sind, um positive Ausschläge zu erzielen. Die Dosis sensibilisans minima ist bei Meerschweinchen 200—2000mal kleiner, als jene Antigenquantität, welche bei intracerebraler oder intravenöser Probe Symptome hervorruft oder akuten Exitus bewirkt. Nun sind aber die Volumina der Eiweißlösungen, welche man beim Meerschweinchen zwecks Vornahme der Probe intravenös oder gar intracerebral injizieren kann, naturgemäß begrenzt und dürfen einige Kubikzentimeter im ersten, 0,25 ccm im zweiten Fall nicht überschreiten. Vermindert man daher in einer Eiweißlösung sukzessive die Menge des wirksamen Antigens, indem man sie fortschreitend verdünnt, oder steigend erwärmt, indem man Säuren, Jod, ultraviolettes Licht, tryptische oder peptische Fermente in steigenden Konzentrationen oder durch zunehmende Zeitdauer einwirken läßt, so werden bei schwächeren Graden der Einwirkung dieser Agentien sensibilisierende und shockauslösende Eigenschaft zunächst gleichmäßig abnehmen unter Wahrung des schon beim nativen Material vorhandenen Abstandes. Schließlich kommt man aber an eine Grenze, wo zwar noch genug Antigen vorhanden ist, um Anaphylaxie beim Meerschweinchen zu erzeugen, wo aber die Menge des veränderten Substrates, die man diesem Versuchstier beibringen kann, nicht mehr ausreicht, um bei vorhandenem anaphylaktischem Zustand deutliche Erscheinungen auszulösen. DOERR & RUSS[1] haben dies in Versuchen mit erhitztem Rinder- und Pferdeserum nachgewiesen. Es ist daher nicht begründet, aus solchen Experimenten zu folgern, daß dem anaphylaktischen Antigen zwei voneinander trennbare Eigenschaften oder Funktionen zukommen, eine thermostabile präparierende (Sensibilisinogen) und eine thermolabile toxische (Antisensibilisin), wie dies BESREDKA[6], KRAUS & VOLK[1, 2], LEVADITI u. a. getan haben.

Dieselben Einwände wie gegen die Hitzetrennung von BESREDKA lassen sich auch gegen alle anderen (bis in die neueste Zeit wiederholten) Versuche geltend machen, durch die verschiedensten Methoden die „beiden Stoffe" der Eiweißantigene voneinander zu scheiden (SEGALE, BARONI & JONESCU-MIHAÏESTI, toxophore und haptophore Gruppe nach VAUGHAN & WHEELER etc.), soweit die erzielten Resultate nicht etwa auf direkten Unrichtigkeiten beruhen, wie die Separation der hypothetischen Komponenten durch fraktioniertes Aussalzen nach GAY & ADLER.

Da sie an anderer Stelle abgehandelt sind, so mögen hier nur die Adsorptionsexperimente und die eigenartigen Angaben von RICHET[30] über Kongestine Platz finden.

Erstere beruhen auf der Beobachtung, daß man das Eiweißantigen aus seinen Lösungen (z. B. aus Pferdeserum) durch verschiedene korpuskuläre Elemente, wie Erythrocyten (LEVADITI & RAJCHMANN, SALUS[3], SLEESWIJK[2]), durch Bakterien (BRAUN[1], DOERR & MOLDOVAN[1]), Hefezellen, Kreide (DOERR & MOLDOVAN[1]), Baryumsulfat (SLEESWIJK[2]) adsorbieren kann. Mit den gewaschenen Elementen kann man sensibilisieren, ebenso mit der durch Adsorption erschöpften Flüssigkeit, man kann aber mit letzterer beim anaphylaktischen Meerschweinchen keine Symptome auslösen, weil das Eiweißantigen quantitativ zu stark reduziert ist (DOERR[4]). Aehnlich wie durch Adsorption erschöpfte verhalten sich dialysierte und dann filtrierte Sera (SLEESWIJK[2]).

RICHET[30] stellte zunächst ein Rohkongestin durch Präzipitation eines wässerigen Aktinienextraktes mit dem 4-fachen Volum 95-proz. Alkohols her, und fraktionierte die wässerige Lösung dieses Rohproduktes durch Fällung bei steigendem Alkoholzusatz. Er isolierte derart zwei Körper, einen in 35-proz. Alkohol unlöslichen, in Wasser schwer löslichen, grauen (schwarzes Kongestin) und einen in Wasser und 50-proz. Alkohol leichtlöslichen, doppelt brechenden, gelben (gelbes Kongestin). Nach RICHET soll nun das schwarze Kongestin besser präparieren als das gelbe, soll aber nicht imstande sein Shock auszulösen, eine Fähigkeit, die dem gelben Kongestin exquisit anhaftet; die primäre Toxizität beider Stoffe war annähernd die gleiche. RICHET fühlt sich auf Grund dieser Erfahrungen berechtigt, nicht nur bei den Kongestinen und Krepitinen, sondern bei jedem anaphylaktischen Antigen eine „substance préparante“ und eine „s. déchaînante“ zu unterscheiden; dazu liegt aber keine Veranlassung vor, um so mehr als sich die zitierten Beobachtungen wohl auch anders deuten lassen (man beachte z. B. die schwere Wasserlöslichkeit des schwarzen Kongestins, die ungenaue Bestimmung der sensibilisierenden Fähigkeit etc.).

Gegenwärtig herrscht allgemein die Ansicht, daß bei der Vorbehandlung wie bei der Probe dieselbe Substanz, das körperfremde Eiweißantigen, wirksam ist (DOERR & RUSS[1], ROSENAU & ANDERSON[9], PICK & YAMANOUCHI[2], H. PFEIFFER[14], MORO[3], v. PIRQUET, WELLS[1], FRIEDBERGER[19], FRIEDEMANN[2, 4] u. v. a.). Diese Tatsache ist „für die theoretische Auffassung der Ueberempfindlichkeit von großer Bedeutung“ (H. PFEIFFER[14]), da daraus hervorgeht, daß die Anaphylaxie nichts anderes ist, als die Immunität gegen artfremdes Eiweiß (DOERR), wie dies v. PIRQUET und WOLFF-EISNER[2] schon vor Jahren klar ausgesprochen haben.

Die Eigenschaft artfremden Eiweißes, bei anaphylaktischen Tieren Symptome auszulösen, hat man allgemein als „Toxizität“ bezeichnet, ein Ausdruck, der lieber vermieden werden sollte, da er zu der irrtümlichen Anschauung verleiten könnte, daß das Antigen selbst bei der Reinjektion giftig wirkt, während doch erst die Reaktion desselben mit dem Antikörper die Schädigung setzt.

Primäre Toxizität der anaphylaktischen Antigene.

Die anaphylaktischen Antigene können primär völlig atoxisch sein, so das meist benützte Pferdeserum, von welchem Meerschweinchen 5,0 ccm intravenös und Kaninchen bis zu 10 Proz. ihres Körpergewichtes subkutan ohne momentane Störung vertragen.

Es gibt aber auch Substrate, die Anaphylaxie erzeugen und auslösen, anaphylaktogen wirken, und nebenbei auch primäre, ohne Inkubation auftretende Schädigungen des tierischen Organismus herbeiführen.

Diese primären Schädigungen können nun selbst zum Teil anaphylaktische Prozesse darstellen. — Zunächst kann es vorkommen, daß das Blut und die Gewebssäfte einer Tierspecies normale, präexistierende Antikörper gegen bestimmte Eiweißantigene enthalten, wie solche ja in Form der normalen Hämolysine und Bakteriolysine bekannt sind. Injizieren wir einem solchen Tier mit präexistierendem Antikörper das betreffende Antigen (Erythrocyten, Bakterien), so könnte eine Reaktion erfolgen, die eine ihrem Wesen nach anaphylaktische Störung auslöst (DOERR & MOLDOVAN[3], Versuche über die Wirkung erster Injektionen von Bakterienextrakten von WEICHARDT & SCHITTENHELM[2], BRIOT & DOPTER, SEITZ, ARONSON, FRIEDBERGER & MITA[3], FRÖSCH, GORETTI, NEUFELD & DOLD etc.). Das aktiv anaphylaktische Experiment, d. h.

die erneute Antigenzufuhr würde in solchen Fällen nur eine Steigerung des normalen Vorganges durch die immunisatorische Vermehrung der präexistierenden Antikörper bedeuten. — Umgekehrt kann man einem Tier normale Sera injizieren, die Antikörper gegen das Eiweißantigen (Serumeiweiß, Zellen) des Tieres selbst enthalten. Die Folge kann ebenfalls eine Eiweißantigenantikörperreaktion sein, welche die bekannten anaphylaktischen Symptome begleiten (s. S. 1088).

Schließlich existieren auch anaphylaktogene Substrate, denen primäre Giftwirkungen im engeren Sinne zugeschrieben werden müssen, die Toxalbumine (Aktino- und Mytilokongestin, Krepitin nach Richet, Aalserum [Ichthyotoxin] nach Doerr & Raubitschek, Cobragift [Nolf[1], Arthus], Viperngift [Billard[1]], gewisse Bakterien und Bakterienextrakte, Phytalbumosen [Raubitschek]). Sie sind wahrscheinlich komplex gebaut und enthalten, wie Doerr & Raubitschek für das Aalserum nachwiesen, zwei Antigene: ein Toxin und einen spezifischen Eiweißkörper, die entweder getrennte Stoffe oder ein chemisches Individuum darstellen könnten, dem aber zwei voneinander unabhängige, biologisch aktive Gruppierungen eigen sind. Beide produzieren Immunsubstanzen, das Toxin ein Antitoxin, das Eiweiß einen anaphylaktischen Antikörper, deren isolierter Nachweis im Immunserum gelingt, sowohl wenn sie koexistieren, als wenn sie, was tatsächlich vorkommt, getrennt auftreten. Aehnlich dürften die Verhältnisse bei den Kongestinen, beim Krepitin, Cobra- und Viperngift (vgl. S. 966) liegen. Bei den primär giftigen Bakterienproteinen (Endotoxinen) sind die Verhältnisse noch unaufgeklärt und die dualistische Auffassung der Antigenfunktion strittig (vgl. Bakterienanaphylaxie).

Spezifität.

Wie alle Antigene sind auch die anaphylaktischen **spezifisch.** Die Spezifität folgt bis ins Detail jenen Gesetzen, die das Studium der antigenen Eiweißwirkung mit Hilfe anderer Reaktionen, der Präzipitation, Cytolyse und Komplementablenkung schon früher festgestellt hatte.

Zunächst sind die anaphylaktischen Eiweißantigene spezifisch hinsichtlich der Pflanzen- oder Tierart, von welcher sie stammen; bei den höheren Tieren werden diese artspezifischen Eiweißkörper in reinster Form im Blutplasma resp. im Serum angetroffen.

Schon Otto[1] hatte beobachtet, daß mit Pferdeserum sensibilisierte Meerschweinchen nur gegen dieses, nicht aber gegen Kaninchen-, Ziegen- oder Ochsenserum überempfindlich werden. Seitdem wurde die Artspezifität für tierisches Eiweiß sowohl (Rosenau & Anderson[6, 9], Doerr & Russ[2], Uhlenhuth & Haendel[2], H. Pfeiffer[14], Arthus, Anderson & Frost, Ninni, Bachrach, Caporali[2], Thomsen[1], Sleeswijk, Friedberger & Mita[1], Minet & Leclerq) als für pflanzliches (Kraus & Doerr, Tsuru, Holobut[1], Ascoli[1], Kraus & Amiradžibi, Schern[1], Azuma, Inomata, Wells & Osborne, Rosenau & Anderson[6] etc.) so oft im anaphylaktischen Experiment nachgeprüft und bestätigt, daß darüber kein Zweifel bestehen kann. Natürlich kommen hier geradeso wie bei der Präzipitinreaktion und Komplementablenkung, bei der Agglutination und Hämolyse Verwandtschaftsreaktionen vor, indem Meerschweinchen, die mit einem bestimmten heterologen Serumeiweiß sensibilisiert sind, nicht nur auf die Reinjektion desselben, sondern auch auf die Probe mit dem Serum verwandter Tiere reagieren. So erwiesen sich im anaphylaktischen Experiment Menschen- und Affeneiweiß, Eiweiß von Pferd und Esel, Ziege und

Hammel, Ratte und Maus, Hase und Kaninchen als scheinbar gleichwertig (Uhlenhuth & Haendel[2], Trommsdorff[1, 2], Graetz[1]). Aehnlich verhalten sich Pflanzenproteine, z. B. das Eiweiß verschiedener Linsensamenarten (Inomata), das Eiweiß von Erbsen und Saubohnen (Wendelstadt & Fellmer), Legumine aus Erbsen und Wicken, Gliadine aus Roggen und Weizen, Vignin (aus Vigna sinensis) und Wicken-Legumin (Wells & Osborne), Proteine nahestehender Bakterienarten (Studzinski, Delanoê[6] u. a.). Desgleichen trifft man Verwandtschaftsreaktionen bei Anwendung von denaturiertem Eiweiß, gekochtem Fleisch, Auszügen aus gekochten Würsten und Fischen (Uhlenhuth & Haendel[2], Miessner, Minet & Leclerq[4]), aus angebrannten, gekochten oder gefaulten Knochen (Steffenhagen & Clough), aus Nährpräparaten (Hailer), die sich vielleicht durch den Uebergang der Artspezifität in die Zustands- oder konstitutive Spezifität erklären. — Bei Anwendung quantitativer Methoden (Doerr & Russ[2]) gelingt indes ähnlich wie bei der Präzipitation die Differenzierung selbst nahestehender Eiweißantigene, indem gleichartig sensibilisierte Meerschweinchen auf das homologe Antigen stärker reagieren, d. h. durch geringere Dosen getötet werden können, als von verwandten heterologen Eiweißarten erforderlich sind; die passiv anaphylaktische Versuchsanordnung eignet sich für solche Zwecke nach Doerr & Russ[2] besser als die aktive, weil sie auch eine exakte Dosierung des Antikörpers d. h. des Grades der Ueberempfindlichkeit gestattet. Ein anderer Weg besteht in der Benützung der sogenannten Antianaphylaxie. Ein mit Rinderserum sensibilisiertes und mit Rinderserum geprüftes Meerschweinchen ist, falls es den Shock überlebt, gegen neuerliche Rinderseruminjektion unempfindlich (antianaphylaktisch); prüft man es mit Hammelserum, so bekommt es gleichfalls Symptome, bleibt aber für Rinderserum noch überempfindlich. Nach diesen Methoden vermochten Uhlenhuth & Haendel[2, 3] Menschen- und Affeneiweiß, Kaninchen- und Haseneiweiß zu unterscheiden, und Yamanouchi[5] zeigte, daß Menschen- und Schimpansenserum anaphylaktisch gleichwertig sind, daß sie aber schon vom Makakenserum merklich abweichen. H. Pfeiffer[14] bekam sogar bei Mäuse- und Rattenblut quantitative Differenzen, wenn er das feinere Kriterium des Temperatursturzes für eine zahlenmäßige Bestimmung der Reaktionsstärke heranzog.

Arthus[3, 4, 7, 8] hält die Serumanaphylaxie beim Hunde für ein spezifisches, beim Kaninchen für ein unspezifisches Phänomen; er sah nämlich, daß letztere zwar nicht auf ein anderes Serum, als zur Vorbehandlung verwendet wurde, wohl aber auf die Reinjektion von Wittepepton reagieren und daß umgekehrt mit Eiereiweiß, Gelatine, Pepton vorbehandelte Kaninchen gegen Pferdeserum überempfindlich sind. Diese Angaben wurden von Biedl & Kraus[4] widerlegt. Es ist aber ganz zweifellos, daß Tiere, welche gegen Eiweiß (Serum) spezifisch anaphylaktisch sind, auf eine Reihe sehr verschiedener Noxen unspezifisch und übermäßig reagieren. Eiweißallergische Meerschweinchen und Hunde sind gegen Infektionen empfänglicher (Nicolle, Manwaring[1]), mit artfremdem Serum präparierte Kaninchen können durch sonst unschädliche hypertone NaCl-Lösungen getötet werden (Heilner[2]) oder antworten leichter, konstanter und stärker mit Fieber als normale, wenn man ihnen NaCl injiziert (Davidsohn & Friedemann[2]). Richet[24, 30] konstatierte, daß mit Krepitin vorbehandelte Hunde auf Apomorphin leichter erbrechen als gesunde und nennt diese unspezifische Ueberempfindlichkeit, die mit der Eiweißanaphylaxie als solcher nichts zu schaffen hat, „anaphylaxie générale“.

Bei niedrigen, besonders einzelligen Lebewesen (Bakterien, Protozoën) scheint der Körper nur ein einziges, für die Art charakteristisches Eiweiß zu enthalten. Bei höher organisierten Metazoën bilden sich dagegen infolge der fortschreitenden morphologischen und funktionellen Differenzierung der Zellarten Unterschiede der Eiweißkörper in den verschiedenen Organen aus, so daß sie weder mit dem Serumeiweiß noch untereinander übereinstimmen. Weicht das Eiweiß eines Organes vom Bluteiweiß derselben Art erheblich ab, ist es „blutfremd“ (Abderhalden), so kann es — parenteral in Form von Organextrakten eingespritzt — zum Antigen für die Species, ja für das Individuum werden, von dem es stammt, und eine besondere Anaphylaxie gegen seine wiederholte Zufuhr erzeugen (Organ- oder Gewebsspezifität). Damit ver-

bindet sich — bei verschiedenen Organen allerdings in sehr verschiedenem Grade — eine zweite Erscheinung: das Organeiweiß ist für die Art nicht mehr oder doch nicht so spezifisch wie das Serumeiweiß, vielmehr zeigt das Eiweiß desselben Organes verschiedener Tiere eine größere oder geringere Verwandtschaft (Fehlen der Artspezifität), eine Erscheinung, die auf eine durch die gleiche Funktion bedingte Aehnlichkeit biochemischer Strukturen hindeutet.

Der Nachweis dieser Verhältnisse mit Hilfe des anaphylaktischen Experimentes ist indes aus mehrfachen Gründen erschwert; einerseits sind die Differenzen zwischen Serum- und Organeiweiß oder zwischen verschiedenen Organeiweißarten desselben Tieres nicht immer so beträchtlich, daß sie bei Anwendung der gangbaren Methoden verwertbare Ausschläge geben, andererseits ist es schwer möglich, die Organzellen frei von Serumeiweiß zu bekommen, welches schon in infinitesimalen Mengen auf das Meerschweinchen sensibilisierend wirkt und die organspezifische Ueberempfindlichkeit verdeckt. Insbesondere der letztere Umstand scheint von Bedeutung zu sein, da die Organspezifität für Zellen, die sich leicht isolieren und relativ oder absolut serumfrei darstellen lassen, früher und überzeugender nachgewiesen wurde, als für die Elemente der von reichlichen Gefäßen durchzogenen Organe.

So waren die Ergebnisse mit Extrakten aus der Leber, Niere, Milz, Gehirn etc. zunächst negativ (Ranzi [1], Uhlenhuth & Haendel [2], Pfeiffer & Mita [1], MacFarland, Breccia); die damit vorbehandelten Meerschweinchen wurden zwar anaphylaktisch, aber nicht gegen das betreffende Organeiweiß, sondern gegen das zugehörige Serumeiweiß. Ohkubo behauptete sogar, daß nur dieses Resultat möglich sei, und daß reine i. e. von Blutbestandteilen befreite Organextrakte gar nicht imstande sind, Meerschweinchen zu sensibilisieren, prüfte aber die Anaphylaxie mit einer wenig empfindlichen Methode (intraperitoneal). — H. Pfeiffer [11] bekam aber doch mit Rinderblut und Rinderserum eine andere Anaphylaxie als mit Niereneiweiß vom Rinde; die mit Niereneiweiß präparierten Meerschweinchen waren gegen Blut und Serum bedeutend weniger empfindlich als gegen das homologe Antigen. — Sensibilisiert man Meerschweinchen mit Mazeraten aus verschiedenen Kaninchen- oder Menschenorganen (Herz, Leber, Niere, Gehirn), so sind sie nach 20 Tagen zwar auch gegen das betreffende Serum anaphylaktisch, können aber durch intraperitoneale Einspritzung desselben nur gegen die intrakardiale Probe mit Serum, nicht aber gegen die Reinjektion des zur Präparierung verwendeten Organextraktes geschützt, antianaphylaktisch gemacht werden (Minet & Bruyant). — Armand-Delille [1] erzielte bei Kaninchen mit blutfreiem Hundehirn organspezifische Anaphylaxie. — Guerrini verwendete Nukleoproteide aus blutfrei gewaschenen Organstücken (Milz und Leber von Pferd und Hund); sie wurden durch Zerreiben mit dem 20-fachen Volum 1-proz. Aetzkalis und Fällen mit 1-proz. Essigsäure gewonnen. Die Anaphylaxie war hochgradig, wenn zur Präparierung und Reinjektion ein und dasselbe Nukleoproteid benutzt wurde, schwächer, wenn beide Akte mit Nukleoproteiden aus verschiedenen Organen desselben Tieres vorgenommen wurden; alle anderen Kombinationen waren unwirksam. Auch Pearce, Karsner & Eisenbrey arbeiteten mit Nukleoprotein, sowie mit Albumin und Globulin aus Hundeleber und Hundeniere. Sie fanden die toxische und sensibilisierende Kraft des Organeiweißes nur sehr gering, vermißten Unterschiede zwischen Organ- und Bluteiweiß, konnten aber andererseits doch eine gewisse Organspezifität konstatieren. Die einzelnen Eiweißfraktionen aus einem Organ waren gleichwertig. Endlich erhielten noch Abderhalden & Kashiwoda mit Nukleoproteiden aus der Thymus und aus Ganserythrocyten spezifische Anaphylaxie.

Durch diese Erfahrungen ist die Frage, ob das Eiweiß der Leber, Niere, des Gehirnes, der Thymus und der Milz vom Serumeiweiß abweicht, wohl in bejahendem Sinne entschieden. Das geht übrigens auch aus anderen Immunitätsreaktionen und den Experimenten über organspezifische Cytotoxine (Cytolysine) hervor. Joannovics immunisierte Kaninchen mit Katzenleber und stellte so ein „hepatotoxisches Serum dar, welches bei Katzen chronisch verlaufende, schwere

Lebererkrankungen bewirkte. Calcaterra[1] gewann von Kaninchen durch entblutete Schafslungen ein Antiserum, welches mit Lungenextrakt Ausflockung und Komplementdeviation gab, nicht aber mit Rückenmark oder Leberextrakt vom Schafe; bei Kaninchen rief es keine Lungenveränderungen hervor.

Dementsprechend lassen sich Tiere auch durch arteigene Organsubstanz anaphylaktisieren. Hertle & Pfeiffer gelang es, Meerschweinchen durch wiederholte Injektion von arteigener Niere, Nebenniere und Hoden gegen Meerschweinchenniere überempfindlich zu machen. Desgleichen erzeugte die Zertrümmerung einer Niere und Reposition des Gewebes beim Meerschweinchen, nicht aber beim Kaninchen hochgradige Anaphylaxie gegen artgleiche Nierenemulsion. Wolff-Eisner & Vertes hatten mit arteigener Leber, Niere und Gehirn bei Meerschweinchen und Kaninchen positive Ergebnisse, wenn auch der Eintritt der Ueberempfindlichkeit länger dauerte als mit artfremdem Eiweiß. Weitere Belege hierfür liefert die Bildung anderer Antikörper gegen Gewebe des eigenen Organismus (Literatur und neue Versuche bei Halpern) und die Existenz von Iso- oder Autocytotoxinen, wie sie in neuerer Zeit Kapsenberg und Rossi beschrieben.

Das Eiweiß desselben Organes verschiedener Tierspecies scheint dagegen nicht verwandt zu sein, wie aus den bereits zitierten Arbeiten von Guerrini und Calcaterra erhellt.

Zweifellose Unterschiede bestehen ferner zwischen Serumeiweiß und Erythrocyten desselben Tieres (Doerr & Moldovan[1], H. Pfeiffer[14], Uhlenhuth & Haendel[2], Thomsen[1]). Mit Serum sensibilisierte Meerschweinchen sind nicht oder wenig anaphylaktisch für die homologen Erythrocyten und umgekehrt; präpariert man mit Vollblut, so werden die Tiere durch Reinjektion von Serum nicht antianaphylaktisch gegen Erythrocyten und vice versa. Das Erythrocyteneiweiß ist nicht nur organ-, sondern auch in hohem Maße artspezifisch. Eine Sensibilisierung durch arteigene Erythrocyten dürfte nicht möglich sein (Kapsenberg).

Wie sich Stromata und Hämoglobin derselben Erythrocytenart zueinander und zum Serum verhalten, ist nicht genau ermittelt. Der Träger der Organspezifität scheint das Hämoglobin zu sein, welches auch im kristallisierten Zustande eine vom korrespondierenden Blutserum abweichende und für seine Artprovenienz spezifische Anaphylaxie hervorruft (Thomsen). Pfeiffer & Mita[3] geben an, daß mit Serum präparierte Meerschweinchen gegen die Reinjektion von Serum 54mal empfindlicher sind als gegen das zugehörige Hämoglobin, daß dagegen Hämoglobintiere gegen Hämoglobin nur 2mal so empfindlich sind als gegen zugehöriges Serum. Der Grund liegt wohl darin, daß es zwar leicht ist, hämoglobinfreies Serum zu erhalten, daß es aber nicht gelingt, Erythrocyten durch Waschen von jeder Spur Serumanaphylaktogen zu befreien (Levaditi & Raichmann).

Die ausgeprägteste Organspezifität zeigt die Kristalllinse des Auges, deren biologische Sonderstellung Uhlenhuth bereits früher hinsichtlich ihrer präzipitinogenen Eigenschaften konstatiert hat.

Kraus, Doerr & Sohma konnten an Kaninchen, Uhlenhuth, Andrejew, Schern & Haendel, Pfeiffer & Mita[1] an Meerschweinchen zeigen, daß mit Rinderserum vorbehandelte Tiere nicht auf Rinderlinsenextrakt reagieren und daß umgekehrt mit Rinderlinse präparierte Kaninchen oder Meerschweinchen nur gegen Linseneiweiß, nicht aber gegen Serum überempfindlich werden. Nach Krusius ist die Organspezifität der Linse allerdings nur eine relative, insofern als sich neben dem eigentlichen Linseneiweiß auch noch in Spuren artspezifisches Serumeiweiß besonders in den peripheren Linsenteilen (Kapsel, Rinde) durch Anaphylaxie nachweisen läßt. Der Kern der Linse enthält das charakteristische Organeiweiß in reinerer Form. — Die Differenz zwischen Linsen- und Serumeiweiß macht es verständlich, daß man Meerschweinchen mit Meerschweinchenlinsen aktiv präparieren kann (nach

Römer & Gebb allerdings nicht so gut, wie mit artfremder Linse), ja daß es gelingt, ein Tier mit einer seiner eigenen Linsen vorzubehandeln und mit der anderen Symptome auszulösen (Uhlenhuth). Krusius präparierte Meerschweinchen durch intraokulare Diszission beider oder einer Linse, und vermochte auch bei mit Meerschweinchenlinse sensibilisierten Tieren durch beiderseitige Linsendiszission schwere Symptome auszulösen. — Nach Kraus & Doerr, Uhlenhuth ist das Linseneiweiß verschiedener Tiere identisch; es sind also z. B. mit Rinderlinse präparierte Kaninchen auch gegen Linseneiweiß anderer Tiere überempfindlich. Krusius fand aber keine absolute, sondern nur eine relative Uebereinstimmung; es existieren doch Unterschiede, die nicht nur von der phylogenetischen Verwandtschaft der Tiere, sondern auch vom chemischen Aufbau abhängig zu sein scheinen. Die Linse des Schellfisches steht im anaphylaktischen Versuch der des Tintenfisches bedeutend näher als der des Rindes, obzwar die Fische als Vertebraten mit den Säugetieren näher verwandt sind als mit den Kephalopoden (Mollusken).

Auch die Uvea des Auges soll in hohem Grade organspezifisch sein. Ueber ihre anaphylaktogenen Funktionen liegen allerdings keine Versuche vor, wohl aber konnte Elschnig durch Immunisierung von Kaninchen mit artfremder oder arteigener Uveaemulsion, sowie mit chemisch reinem Rinderaugenpigment komplementablenkende Antikörper (Ambozeptoren) erhalten, welche nicht artspezifisch waren und mit Uvea-Antigen verschiedener Tierarten reagierten. Aehnliche Resultate bekamen Weichardt & Kümmel mit der Epiphaninreaktion. Sollte sich die individuumgleiche Uvea als Anaphylaktogen erweisen, so wäre damit ein Verständnis für die bisher rätselhafte sympathische Ophthalmie gewonnen; durch die Zerstörung und Resorption einer Uvea würde der Körper sensibilisiert und die geringsten Störungen im gleichen Gewebe des anderen Auges (Untergang einzelner Uvealelemente) würden wie eine intraokulare Reinjektion des Antigens schwere lokale Anaphylaxie hervorrufen (Bail, Elschnig, Kümmel). Von anderer Seite (E. v. Hippel, Reis) wird diese Theorie mit zahlreichen Gründen bekämpft.

Die ektodermalen Horngebilde verhalten sich analog wie die Augenlinse. Löst man Kuhhorn, Pferdehufe, Menschenhaare etc. in Antiformin, so läßt sich der Gehalt solcher Lösungen an Anaphylaktogen (Eiweißantigen) am Meerschweinchen demonstrieren (Uhlenhuth & Steffenhagen, Krusius). Man kann nun mit Pferdehuf gegen Pferdehuf, aber auch gegen Pferdeserum sensibilisieren, doch ist die Reaktion bei der Probe mit Serum schwächer und die Meerschweinchen bleiben für Pferdehuflösung empfindlich, werden nicht antianaphylaktisch. Da man ferner mit Menschenhaar gegen Kuhhorn, Kuhhuf, Pferdehuf etc. sensibilisieren kann, so muß in den verschiedenen Horngebilden ein eigenartiges, organspezifisches Eiweiß neben dem gewöhnlichen artspezifischen Serumantigen enthalten sein. Das organspezifische Protein der Horngebilde ist mit dem der Kristalllinse des Auges verwandt (Krusius).

Sellei[3] gibt an, daß normale Menschen auf die subkutane Injektion von Extrakten ihrer eigenen Haut (oder ihres eigenen Prostatasekretes) viel stärker reagieren, als auf Hautextrakte (Prostatasekrete) anderer Individuen und nennt diese Erscheinung „Homästhesie“.

Die Organspezifität der Linse und der Horngebilde beruht nach Krusius nicht, wie man früher gewöhnlich annahm, auf einer angeborenen, phylogenetisch entstandenen Differenzierung der betreffenden Gewebe, sondern auf einer Denaturierung ihres ursprünglichen artspezifischen Eiweißes durch Verhornung.

Ist diese Ansicht richtig, so könnten auch pathologische Degenerationsprozesse das Arteiweiß denaturieren. Raubitschek[2] fand, daß gereinigtes, nach der Methode von Krawkow aus Organen isoliertes Amyloid bei Kaninchen Präzipitinbildung anregt, und daß derartige Antisera Amyloid aus den verschiedensten Organen und von verschiedenen Tierarten ausflocken, mit Serumeiweiß des Tieres, von welchem das Amyloidantigen stammt, jedoch nicht

reagieren. Die Artspezifität war demnach verloren gegangen und durch eine andere (Amyloid-)Spezifität ersetzt, die mit den Eigenschaften der Horngebilde in Parallele zu setzen ist. Anaphylaxie ließ sich mit dem durch chemische Eingriffe gewonnenen Amyloid an Kaninchen nicht erzielen; wahrscheinlich gelten aber für natives Amyloid bei geeigneter Versuchsanordnung dieselben Gesetze wie hinsichtlich der Präzipitation.

Eine „biologische Sonderstellung“ (Dunbar[3]) nimmt endlich auch das Eiweiß der Geschlechtszellen ein, sowie das Eiweiß gewisser Organe, die mit den Geschlechtsfunktionen in engem Konnex stehen. Das gilt nicht nur für die präzipitinogenen und lysinogenen, sondern auch für die anaphylaktogenen Eigenschaften. Da die embryonale Entwickelung von der Eizelle bis zum vollendeten Organismus, die Ontogenese, eine abgekürzte Wiederholung der Phylogenese darstellt, so könnte man daran denken, daß das Eiweiß der Geschlechtszellen Anklänge an frühere phylogenetische Entwickelungsstadien enthält, die eine Verschiedenheit vom Serumeiweiß des erwachsenen Individuums bedingen; dann sollte man aber erwarten, daß die Geschlechtszellen verschiedener Arten weitgehendere Verwandtschaften aufweisen, als das tatsächlich der Fall ist. Vielleicht ist es daher rationeller, die auf das Wachstum konzentrierte Tätigkeit der Geschlechts- und Embryonalzellen und das Zurücktreten spezifischer Zellfunktionen für die biologischen Eigenschaften verantwortlich zu machen, da hierdurch auch die Gemeinschaft gewisser Reaktionen mit den Carcinomzellen (Freund-Kaminer) verständlich würde.

Soweit das vorliegende Material ein abschließendes Urteil zuläßt, sind die männlichen Geschlechtszellen bis zu einem gewissen Grade „blutfremd“, vom Serumeiweiß derselben Species verschieden, zeigen aber keine Organspezifität, sondern eine ausgeprägte Artspezifität.

v. Dungern & Hirschfeld[1] zerrieben aseptisch entnommenen Hoden und injizierten 0,3 g ins subkutane Gewebe des Kaninchenohres. Schon die erstmalige Injektion von artfremdem, aber auch artgleichem Hoden rief ein starkes, ausgebreitetes Oedem hervor, wie es nach anderen Organemulsionen nicht auftrat. Besonders häufig reagieren trächtige Weibchen *) auf Hodensubstanz; bei schwangeren Frauen traten dagegen nach Spermainjektion keine Erscheinungen auf. In einzelnen Fällen gelang es auch durch Vorbehandlung mit artgleichem oder eigenem Hodengewebe verstärkte Lokalreaktionen gegen die Reinjektion desselben Materials zu erzeugen; in diesen Fällen kann man wohl von typischer lokaler Anaphylaxie sprechen, um so mehr, als den Autoren später die passive Uebertragung der immunisatorisch gesteigerten Allergie gegen Hodengewebe auf normale Tiere glückte. Die Deutung der primären Reaktionen ist unsicher. Diese Ergebnisse wurden von Schenk[1] bestätigt. — Gräfenberg & Thies[2] untersuchten die Wirkungen der intravenösen Injektion filtrierter Extrakte von arteigenen und artfremden Hoden bei Kaninchen; sie fanden, daß schon die erste Injektion entsprechender Dosen unter akuten Erscheinungen tötet, wobei sich kastrierte männliche, trächtige weibliche, normale männliche und nicht gravide weibliche Kaninchen absteigend empfindlich erwiesen und arteigener Hodenextrakt „giftiger“ war als der von Stier oder Meerschweinchen. Aehnlich lagen die Dinge bei Meerschweinchen. Die Autoren prüften ferner den Einfluß wiederholter Injektionen (aktive und passive Anaphylaxie), um über eine vorhandene Organspezifität ins klare zu kommen, erzielten aber keine eindeutigen Ergebnisse (M. Wassermann, Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref.). In jüngster

*) In der Schwangerschaft scheint übrigens eine unspezifische Ueberempfindlichkeit für verschiedene Stoffe zu bestehen. So berichtet Fromme, daß Frauen eine in der 30. Schwangerschaftswoche beginnende und an Häufigkeit rasch zunehmende Allergie gegen die subkutane Injektion sterilen Rinderserums aufweisen, die sich als Rötung, Oedem und starke Schmerzhaftigkeit der Impfstelle manifestiert.

Zeit berichten WOLFF-EISNER & VERTES über Anaphylaxie mit arteigener Hodensubstanz bei Meerschweinchen und Kaninchen, während wieder ABDERHALDEN & KÄMPF bei der erstgenannten Tierart weder mit Hodensubstanz noch mit Ovarialpreßsaft der gleichen Art Erfolg hatten, obwohl die männliche Keimdrüse bei Weibchen, die weibliche bei Männchen injiziert wurde. Ueber geschlechtsspezifische Giftigkeit des Hodenantiserums (GRÄFENBERG & THIES[3]) vgl. S. 1097. — Daß ein Unterschied zwischen Serum- und Spermaeiweiß besteht, beweisen die Versuche von MINET & LECLERQ[2]: danach reagieren Meerschweinchen, die man mit menschlichem Sperma sensibilisiert, mit akutem Exitus, wenn man ihnen nach 15 Tagen 1 ccm Menschensperma intrakardial reinjiziert, sind dagegen unempfindlich gegen Menschenblut, Meerschweinchen- oder Kaninchensperma. Organspezifische Ueberempfindlichkeit gegen das Albumin aus Dorschsperma sah beim Meerschweinchen auch WELLS[2] und gegen Spermatozoeneiweiß vom Rinde HERTLÉ & PFEIFFER; nach letzteren vermag auch Rindernierenеiweiß gegen Rindersperma zu präparieren, was von PFEIFFER als Verwandtschaftsreaktion der Keimanlage gedeutet wird. Zur medico-forensischen Identifizierung alter, eingetrockneter Spermaflecke (MINET & LECLERQ[3]) eignet sich die Probe also nicht, um so mehr, als mit Mazerat aus Spermaflecken sensibilisierte Tiere auf Extrakte aus Flecken von Fluor albus akut eingehen können (VERGER).

Ebenso weicht das Eiweiß der Eizelle von dem des erwachsenen Tieres ab, ist aber bei verschiedenen Species verschieden. — UHLENHUTH & HAENDEL[2] fanden, daß mit Hühnerserum präparierte Meerschweinchen auf Hühnerserum stärker reagieren als auf Hühnereiklar und Hühnerdotter und MAUNU AF HEURLIN konstatierte geringe Differenzen zwischen Hühnerembryonenextrakt und Hühnerserum. Mit Fischeiereiweiß (Forelle) sensibilisierte Meerschweinchen werden nur gegen Fischeierextrakt deutlich anaphylaktisch, nicht aber gegen Fischfleisch oder Fischsperma derselben Art (UHLENHUTH & HAENDEL[3]). DUNBAR[4] berichtet, daß die Organspezifität, welche dem Sperma, den Eiern, dem Blut und dem Muskeleiweiß der Forelle zukommt, im anaphylaktischen Versuch besonders dann zutage tritt, wenn man die Meerschweinchen mit kleinen Mengen dieser Antigene präpariert, wie das ja natürlich ist. Die Organspezifität der Forelleneier ist kurz nach der Befruchtung am ausgesprochensten, dann treten allmählich die Reaktionen des Forellenblutes hervor; bei den ausgeschlüpften Fischen herrscht indes, solange noch Spuren des Dottersackes sichtbar sind, das spezifische Eiereiweiß vor. — Ebenso ließen sich durchgreifende Differenzen zwischen Froschei und Froschfleisch ermitteln, während Froschei und Kaulquappenextrakt Verwandtschaftsreaktionen zeigten (UHLENHUTH & HAENDEL[3]).

Das Eiereiweiß ist, wie bereits hervorgehoben, artspezifisch (für Vogeleier von ROSENAU & ANDERSON[9], BESREDKA, MAUNU AF HEURLIN, für Fischeier von DUNBAR[4] im anaphylaktischen Versuch bewiesen). Eier nahestehender Arten bilden natürlich eine Ausnahme. Das Eiereiweiß von Huhn und Ente, von Perlhuhn und Kranich, von Taube und Kranich, von Gans und Truthahn, von Truthahn und Kranich zeigen z. B. Verwandtschaftsreaktion, die zwischen dem Eiereiweiß von Taube und Huhn fehlt. — Eiklar und Eidotter desselben Eies sind different (PFEIFFER & MITA, MAUNU AF HEURLIN). Nach den genauen Arbeiten von WELLS existieren im Hühnerei 5 biologisch verschiedene Anaphylaktogene, die sich zum Teil auch chemisch isolieren lassen. Je eines findet sich im kristallisierbaren Eieralbumin und in der Globulinfraktion des Eiereiweißes, die aber beide außerdem noch ein gemeinsames Antigen enthalten, welches durch Ammonsulfatfällung von den besonderen Antigenen nicht abgeschieden werden kann. Dazu kommt das Ovomukoid und das Ovovitellin des Dotters.

Nach Wells bilden diese Verhältnisse einen Beweis für eine von der Artspezifizität unabhängige chemische Spezifität.

Sehr schwankend sind die Angaben über die Placenta, das fötale Blut und das Fruchtwasser.

Weichardt hat als erster die Aufmerksamkeit auf die antigenen Fähigkeiten des Syncytiums gelenkt. Er stellte sich an Kaninchen durch Immunisierung mit menschlicher Placenta ein syncytiolytisches Serum dar, welches mit seinem Antigen gemischt für normale Kaninchen giftig zu sein schien, indem einzelne der damit injizierten Tiere nach 2—3 Tagen unter Krämpfen eingingen, während allerdings die Mehrzahl gesund blieb. Mit arteigener Placenta waren seine Resultate negativ. Rosenau & Anderson[9] sensibilisierten dagegen Meerschweinchen subkutan mit zerriebener Meerschweinchenplacenta und konnten 3 Wochen später durch intrakardiale oder intraperitoneale Reinjektion desselben Materials schwere anaphylaktische Symptome auslösen. Mit derselben Versuchsanordnung und dem gleichen Ergebnis arbeiteten später auch Hofbauer und namentlich Mosbacher, der die Beobachtung von Rosenau & Anderson dahin ergänzte, daß nicht nur aktiv präparierte, sondern auch normale, aber gravide Meerschweinchen auf die Injektion arteigener Placentarextrakte mit Temperatursturz, Krämpfen, Sopor und Exitus (nach 20—60 Min.) reagieren, und bei der Obduktion das Symptom von Auer-Lewis (s. S. 1068) darbieten. Die Empfindlichkeit der schwangeren Tiere war im Beginne der Gestation besonders hochgradig und nahm dann allmählich ab. In schroffem Gegensatz dazu stehen Felländer, Johnstone, Kracek, die mit arteigener Placenta bei Meerschweinchen niemals Erfolg hatten, und Murray, der interessanterweise die Versuche von Rosenau & Anderson auf die Wirkung der Autolyse des Placentargewebes bezieht, da er mit autolysierter Leber ähnliche Effekte bekam. Nach Wells reagieren mit autolysierter menschlicher Placenta präparierte Meerschweinchen nicht nur auf diese, sondern auch auf Menschenserum, was nicht gerade für eine hohe Organspezifität spricht; indes mögen hier und bei anderen Experimenten mit artfremder Placenta mangelhafte Isolierungen der organspezifischen Syncytialzellen von anhaftenden mütterlichen Gewebs- und Blutresten eine Rolle spielen (Kiutsi). — Ebenso diametral lauten die Berichte über fötales Serum. Nach Lockemann & Thies[1] zieht die zweite oder wiederholte Injektion fötalen Kaninchenserums bei Kaninchen öfters und intensivere Krankheitserscheinungen nach sich als die erste (71 gegen 33 Proz.). Da es meist trächtige Tiere waren, die bei der ersten Injektion dieselbe Empfindlichkeit zeigten, wie nicht trächtige auf die zweite, so nehmen Lockemann & Thies an, daß die Gestation an sich die Mutter gegen das arteigene Fruchteiweiß allergisch macht, und von der Heide ging noch weiter, indem er die normale Geburt als einen anaphylaktischen Prozeß hinstellte. von der Heide injizierte schwangeren Frauen fötales Serum und sah in vereinzelten Fällen eine wehenanregende Wirkung; in der Mehrzahl waren aber die Resultate trotz intravenöser Infusion von großen Serumdosen (bis zu 48 ccm!) negativ, so daß Esch gerade deswegen eine Sensibilisierung der Mutter mit fötalem Eiweiß ausschließt. Auch reagieren Schwangere auf die Intrakutanprobe mit fötalem Serum nicht lokal, während mit Pferdeserum vorbehandelte Menschen auf Pferdeserum prompt Quaddeln bekommen (Esch, Fromme). Rosenau & Anderson[9] konnten dementsprechend ebensowenig wie Felländer oder Kracek mit arteigenem fötalem Serum beim Meerschweinchen Anaphylaxie erhalten. — Man hat die positiven Beobachtungen dieser Art seit Weichardt für die Erklärung der Eklampsie herangezogen und dieselbe als anaphylaktischen Shock aufgefaßt, indem man sich vorstellte, daß die Mutter durch das spezifische Placentareiweiß (Rosenau & Anderson, Weichardt, Wolff-Eisner) oder durch fötales Serum (Lockemann & Thies) oder durch Fruchtwasser (Gozony & Wiesinger) sensibilisiert wird und daß dann die plötzliche Resorption größerer Mengen dieser Substanzen (Embolien von Placentargewebe nach Schmorl, Veit) schwere Symptome herbeiführt. Diese Vermutung suchten Gozony & Wiesinger fester zu begründen, indem sie Meerschweinchen passiv mit dem Serum eklamptischer Frauen vorbehandelten und 48 Std. später durch intraperitoneale Injektion von 6 ccm Fruchtwasser Shock, ja akuten Exitus erzeugten, während Kontrollen Fruchtwasser gut vertrugen. Felländer und Guggisberg aber war es nicht möglich, Meerschweinchen durch Eklampsieserum für menschliches Fruchtwasser oder Placentarextrakt passiv zu präparieren; sie stellen sich daher auf den Standpunkt, daß die Eklampsie nicht als Anaphylaxie aufzufassen sei, zumal auch ihre Symptome und der pathologisch-anatomische Befund von denen der Eiweißüberempfindlich-

keit weit verschieden sind. Nach GUGGISBERG fehlen bei der Eklampsie sowie auch bei anderen Schwangerschaftstoxikosen der Komplementschwund, es werden keine Präzipitine gegen fötales oder Placentareiweiß gebildet, es läßt sich aus dem Serum Eklamptischer oder Gravider und fötalem Antigen kein Anaphylatoxin gewinnen, kurz, es werden alle Kriterien der Anaphylaxie vermißt. Der Streit um die Aetiologie der Eklampsie ist jedoch noch keinesfalls entschieden; über Details, auf die hier nicht eingegangen werden kann, gibt die Eklampsieliteratur Auskunft (GRUBE & REIFFERSCHEID, ESCH, ROSENTHAL, BAUEREISEN, FRANZ, FREUND, LIEPMANN, LICHTENSTEIN, FIEUX & MAURIAC, ABDERHALDEN).

Milch verhält sich anaphylaktisch anders als Serumeiweiß derselben Tierspecies, so daß die Möglichkeit bestünde, daß laktierende Tiere spontan gegen ihre eigene Milch sensibilisiert werden. In der Tat konnten MICHAELIS & RONA bei Hündinnen, welche wenige Wochen vorher geworfen hatten und deren Milchdrüse sich in Rückbildung befand, durch Subkutaninjektion von 3 g eigenen Kaseins, oder von Menschen-, Kuh- oder Hundemilch, nicht aber von Pferdeserum und Pepton schwere lokale Oedeme erzeugen. FRIEDEMANN bezweifelt, daß es sich hierbei um Anaphylaxie handelt; da in der Laktationsperiode die Tendenz bestehe, Kasein zu sezernieren, so müsse jede Ueberschwemmung des Blutes mit diesem Stoffe eine stürmische Absonderung in die Brustdrüsen zur Folge haben, die leicht lokale Entzündungen bedingen kann. UHLENHUTH & CLOUGH wollen leichte anaphylaktische Symptome gesehen haben, wenn sie laktierenden Meerschweinchen die eigene Milch injizierten, während FELLÄNDER das Meerschweinchen mit arteigener Milch nicht einmal aktiv zu präparieren vermochte. — Zwischen Rinderserum und Kuhmilch, Menschenserum und Frauenmilch sind aber jedenfalls, wie erwähnt, Unterschiede vorhanden, die sich im anaphylaktischen Versuch demonstrieren lassen (BESREDKA[9], WELLS[1]), indem das Serum immer besser gegen Serum präpariert als gegen homologe Milch und umgekehrt; durchgreifend sind sie nicht (UHLENHUTH & HAENDEL[2], [4], THOMSEN[3], GRAETZ[3]), was auch verständlich wird, wenn man berücksichtigt, daß von den drei Eiweißkörpern der Kuh- und Frauenmilch, Kasein, Globulin und Albumin, die zwei letztgenannten den korrespondierenden Proteinen des homologen Blutserums nahestehen, und daß nur das Kasein stärker abweicht d. h. für Milch spezifisch ist. Das erhellt auch aus den anaphylaktischen Versuchen mit gesonderten Milchproteinen z. B. dem Kaseinogen (WELLS) oder allen drei Körpern (KLEINSCHMIDT, HEUNER, BAUER & ENGEL). Wie weit verschiedene Milcharten oder richtiger ihre Kaseine differieren, ist noch nicht ganz klargestellt. KLEINSCHMIDT hält sie für artspezifisch und auch ROSENAU & ANDERSON[9], BESREDKA, WELLS fanden nur Beziehungen zwischen Milch resp. Kasein von Kuh, Schaf und Ziege (wo sie auch für das Blutserum bestehen), nicht aber zwischen Kuh- und Frauenmilch (UFFENHEIMER & YOSHIYIRO), Hunde- und Kuhmilch. Die Befunde von MICHAELIS & RONA, LAROCHE, RICHET & ST.-GIRONS, sowie die Präzipitin- und Komplementablenkungsversuche (FLEISCHER, BAUER) würden auf eine weitergehende Aehnlichkeit schließen lassen, als sie der bloßen Artverwandtschaft des Serumeiweißes entspricht.

Da die Zellen maligner Tumoren (Carcinome, Sarkome) morphologisch und funktionell von den Wirtszellen erheblich abweichen, so hat man wiederholt daran gedacht, ob hier nicht auch Verschiedenheiten in der Antigenwirkung des Eiweißes bestehen, ob sich also Tumoreiweiß nicht vom normalen Gewebs-(Serum-)Eiweiß des Tumorträgers abgrenzen läßt. Wie bekannt, haben

diese Bestrebungen bei der Präzipitation und Komplementablenkung nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt. Nun hat man auch die Anaphylaxie herangezogen. Die Deutung der sich vielfach widersprechenden Versuche ist zurzeit nicht möglich; sie seien daher einfach registriert. — Ranzi[1] und Maragliano bekamen bei Meerschweinchen, die sie mit menschlichem Tumormaterial sensibilisierten, stets nur Anaphylaxie gegen Mencheneiweiß, aber nicht spezifische Carcinomüberempfindlichkeit. Yamanouchis[4] Angabe, daß tumortragende Mäuse gegen die intraperitoneale Injektion des arteigenen Tumors überempfindlich sind, wurde zwar von Apolant bestritten; Lewin fand aber, daß anaphylaktische Erscheinungen bei Mäusen und Ratten zwar leichter durch artfremde, bisweilen jedoch auch durch arteigene Tumorsubstanz ausgelöst werden. Ferner konstatierten v. Dungern & Gorowitz, daß carcinomatöse Menschen auf die Injektion ihres eigenen Tumorgewebes, das durch Erhitzen auf 56° C abgetötet war, mit Oedem, Rötung und Schmerzhaftigkeit reagieren, während Gesunde sowie merkwürdigerweise auch Krebskranke, denen ein anderer als der eigene Tumor inokuliert wurde, keine auffallenden Veränderungen der Impfstelle darboten; Ranzi und Ravena konnten diese Beobachtung nicht bestätigen. v. Dungern & Coca konnten ein transplantables Feldhasensarkom bei Kaninchen nur einmal zum Wachsen bringen; die 2. Impfung ging nicht an, sondern löste eine verstärkte Lokalreaktion aus, die rasch entstand, vom 3. Tage an abnahm und schnell ausheilte. Auf Ueberempfindlichkeit gegen arteigenes Tumorgewebe sind vielleicht auch die Symptome und der akute, unter Krämpfen erfolgende Exitus zu beziehen, den Friedberger[18] bei Mäusen sah, wenn er in die Tumormasse kleine Mengen irgendeiner indifferenten Flüssigkeit injizierte. — Man hat derartige Phänomene auch vielfach zur Frühdiagnose des Carcinoms benützen wollen. So versuchten Pfeiffer & Finsterer[1, 2] im Serum Krebskranker spezifische Antikörper gegen das hypothetische Carcinomeiweiß nachzuweisen, und zwar mit Hilfe des passiv anaphylaktischen Versuches, wobei sie den Temperaturabfall als Kriterium einer positiven Reaktion betrachten. Ranzi[1, 2], Elias, Isaja bestritten Resultate und Methode, besonders die spezifische Bedeutung des Temperatursturzes, den auch Donati und Kelling nicht für ein zuverlässiges, absolut charakteristisches Zeichen spezifischer Ueberempfindlichkeit halten, obwohl sie mit Pfeiffer in manchen Punkten übereinstimmen. Livierato[2, 3] präparierte Meerschweinchen mit wässerigen Extrakten von Mammacarcinom und fand sie nach 1—10 Tagen überempfindlich gegen die subdurale Probe mit dem Magensaft von Patienten, die ein Magencarcinom hatten; normaler Magensaft oder solcher von Krebskranken, deren Tumor an anderer Körperstelle saß, war wirkungslos. Livierato führt die Erscheinung auf Sekretionsprodukte des Tumors und Zellen desselben zurück, die dem Magensaft seine Fähigkeit verleihen. Diese Befunde stehen vielleicht mit der Entdeckung von Maragliano in Konnex, daß der Magensaft Carcinomkranker ein besonderes Präzipitinogen enthält, welches vom Serumeiweiß des Menschen abweicht und auch im Magensaft Nichtcarcinomatöser fehlt. — Sehr eigentümlich sind die Experimente von Ransohoff, der angibt, daß Meerschweinchen mit Normalserum präpariert und intraperitoneal reinjiziert bedeutend stärker reagieren, als wenn man Carcinomserum oder Krebsascites verwendet.

Augenlinsen- und Carcinomeiweiß sind different (Kraus[3], Uhlenhuth & Weidanz[2]).

Chemisch-physikalische Eigenschaften der anaphylaktischen Antigene.

Alle Substrate, welche anaphylaktogen wirken, d. h. eine empfindliche Tierspecies (Meerschweinchen) sensibilisieren und bei der Reinjektion die für Anaphylaxie charakteristischen Erscheinungen hervorrufen, enthalten relativ hochmolekulare Eiweißkörper.

Daß in solchen Substraten das Eiweißmolekül selbst als anaphylaktisches Antigen fungiert, ergeben die Experimente mit reinen oder doch weitgehend gereinigten Eiweißpräparaten, wie sie mit kristallisiertem Hämoglobin (Oluf, Thomsen, H. Pfeiffer), mit kristallisiertem und durch Umkristallisieren gereinigtem Ovalbumin (Wells[1], Armit), Kaseinogen (Wells[2]), namentlich aber mit vegetabilischen Proteinen (Wells & Osborne) aus-

geführt wurden, die wegen ihrer leichten Kristallisierbarkeit, zum Teil auch wegen ihrer Alkohollöslichkeit so weit von Beimengungen befreit werden können, daß sie als chemisch einheitliche Substanzen gelten dürfen. Es zeigte sich, daß Proben von Edestin und Exzelsin*), die bei der mikroskopischen Untersuchung nur mehr aus Kristallen bestanden und keine amorphen Beimengungen erkennen ließen, bei Meerschweinchen nicht nur Anaphylaxie hervorriefen und typischen Shock auslösten, sondern daß die Dosis sensibilisans minima so gering war (0,000 0001—0,000 0005 g), daß wohl nur die Eiweißverbindung selbst als Träger der beobachteten Effekte angesehen werden konnte. Aehnliche Ziffern erhielt man, wie bereits erwähnt, auch für tierische Eiweißkörper (kristallisiertes Ovalbumin, artfremde Sera als Trockensubstanz berechnet). Besonders wichtig ist aber in diesem Sinne die Tatsache, daß die gereinigten Eiweißsubstanzen in anaphylaktogener Beziehung nicht schwächer wirken als die Menge des rohen Ausgangsmaterial, welches zu ihrer Darstellung diente, daß also die Reinigung des Eiweißkörpers mit einer Reinigung des anaphylaktischen Antigens Hand in Hand geht.

Ja, man hat sogar beobachtet, daß die reinen Präparate die anaphylaktogenen Effekte aliquoter Mengen Rohprodukt nicht unerheblich übertreffen; vielleicht enthält daher das letztere anaphylaxie-hemmende Stoffe (Wells) oder die Antigene finden sich in ihm in einem (chemischen oder physikalischen) Zustand, der ihre Wirksamkeit reduziert. So gab z. B. gereingtes Kaseïn im anaphylaktischen Versuch bessere Resultate als ein entsprechendes Quantum Kuhmilch (Wells [2]) und ebenso verhalten sich nach Cabannes Proteïnfraktionen, gewonnen durch Fällung mit Ammonsulfat, zu nativem Serum. Für rohes Eiereiweiß (Trockensubstanz) betrug die kleinste sensibilisierende Dosis hundertmal mehr als für kristallisiertes Ovalbumin und die kleinste letale shockauslösende Menge war fünfmal größer, trotzdem das kristallisierbare Albumin die Hälfte von rohem, trockenem Eiereiweiß bildet. Dabei kommt noch in Betracht, daß im Eiereiweiß noch drei andere anaphylaktische Antigene existieren, von denen sich zwei, das Globulin und das Ovomukoïd, sogar chemisch abscheiden lassen. (Wells [2]). Auch die Milch enthält außer Kaseïn noch andere Anaphylaktogene (Heuner, Kleinschmidt).

Anaphylaktische Antigene, die nicht in die Gruppe der Eiweißkörper gehören würden, sind nicht bekannt; es gelang bisher in keinem Falle, mit solchen Stoffen typische aktive und passive Anaphylaxie zu erzeugen.

Ueber chemisch definierte Substanzen und Kristalloide findet sich das Wichtigste im einleitenden Kapitel „Allergie"; ergänzend sei auf die negativen Ergebnisse von Richet [30] mit Emetin, Kokaïn und Apomorphin verwiesen.

Abelous & Bardier extrahierten aus menschlichem Harn einen wasserlöslichen, durch Ammonsulfat fällbaren, nicht dialysierenden Stoff, also ein Kolloid, welches sie Urohypotensin nennen, weil es den Blutdruck in bestimmter Dosis herabsetzt; Hunde und Kaninchen werden durch wiederholte Injektionen überempfindlich, reagieren schon auf kleinere Dosen, doch sagen Abelous & Bardier nichts über den Nachweis der Antikörperproduktion durch die passive Uebertragung des hypersensiblen Zustandes; sie geben ferner an, daß sich Tiere gegen dieses toxische Harnkolloid auch immunisieren lassen, und daß

*) Nach Abderhalden enthält das Edestin und ähnliche kristallisierte Pflanzenglobuline NaCl, welches sich bei Erhaltung der kristallinischen Form nicht vollständig absondern läßt. Es scheint also in ähnlicher Weise wie das Ammoniumsulfat bei Ovalbumin und Serumalbumin (Mörner) die Kristallisierbarkeit zu bedingen, welche den Eiweißkörpern als solchen abgeht. Für die gezogenen Schlüsse kommt dieser Gehalt an Kochsalz nicht in Betracht, da sie sich bloß auf die chemische Einheitlichkeit stützen und auch dann gelten, wenn das Edestin von Wells & Osborne z. B. als Chlorid anzusehen wäre.

das Serum derselben spezifische giftneutralisierende antitoxische Eigenschaften besitzt, wodurch das Urohypotensin als Anaphylaktogen einigermaßen zweifelhaft wird.

Lipoïde, die man aus anaphylaktogenen Substanzen wie Serum, Eidotter, Bakterien etc. durch Extraktion mit Alkohol, Aether oder anderen Fettsolventien herstellt, vermögen keine aktive spezifische Anaphylaxie hervorzurufen, welche durch Reinjektion des zur Vorbehandlung benützten Materials ausgelöst werden kann (Sleeswijk, Gay & Adler, Vaughan & Wheeler, Belonowski, Ménard, Nicolle & Abt). Gegenteilige Behauptungen beruhen meist auf Verunreinigungen der verwendeten „Lipoide“ mit Eiweißspuren; in solchen Fällen findet man immer die Angabe, daß das vermeintliche Lipoid nicht oder nur schwach gegen sich selbst sensibilisiert, wohl aber gegen das zu seiner Darstellung benützte Ausgangsmaterial (Bogomolez), was sich aus der Differenz der sensibilisierenden und shockauslösenden Antigendosis zwanglos erklärt (Doerr[4]). In diesem Sinne sprechen auch die zu praktischen Zwecken von Uhlenhuth & Haendel[2] angestellten Versuche mit rohen Oelen und Fetten, bei denen sich herausstellte, daß die mit Rüböl, Leinöl, Kokosbutter, Mandelöl präparierten Meerschweinchen nicht reagierten, wenn sie mit diesen Stoffen, wohl aber, wenn sie mit dem Eiweiß der Pflanzenteile reinjiziert wurden, von denen die Fette stammten. Aehnlich verhielten sich Butter und andere animalische Fette. Pick & Yamanouchi[2] präparierten Kaninchen mit den alkohollöslichen Teilen von Blutseren, machten mit ihrem Serum andere Kaninchen passiv anaphylaktisch, und erhielten bei diesen durch Reinjektion der Lipoide in vereinzelten Fällen Symptome; am Meerschweinchen (dem empfindlicheren Versuchstier) ließen sich aber diese Resultate nicht bestätigen, indem Gay & Adler diese Species nur mit ungereinigten, nicht aber mit gereinigten Aetherextrakten aus Pferdeserum sensibilisieren konnten. Bogomolez[2, 3] sensibilisierte Meerschweinchen mit lipoiden Dotterextrakten (95-proz. Alkohol, der eingedampfte alkoholische Auszug extrahiert mit wasserfreiem Aether); 50 Tage später reagierten die Tiere zwar nicht auf den Fettextrakt, wohl aber auf unverändertes Eigelb, was nach den obigen Auseinandersetzungen wohl zu verstehen wäre. Bogomolez fand aber später, daß entfetteter Dotter gegen natives Eigelb fast nie sensibilisiert und schließt daraus, daß das Eiweiß durch die Behandlung mit Alkohol, Aether etc. koaguliert und unwirksam wird, daß daher auch die sensibilisierende Komponente der Lipoidfraktion nicht bloßes Eiweiß sein könne, sondern vielleicht eine Verbindung des Nukleoproteides Ovovitellin mit Lecithin (Bogomolez). Dann wären natürlich nicht die Lipoide das sensibilisierende Prinzip; Landsteiner denkt ebenfalls, um die (an Zahl geringen) positiven Versuche von Bogomolez zu erklären, daran, daß Eiweißspuren in Verbindung mit Lipoiden der denaturierenden Einwirkung der Extraktionsflüssigkeiten entgehen können und dann ausreichen, um gegen das Ausgangsmaterial anaphylaktisch zu machen. Experimente mit Kohlehydraten (Leber- und Muskelglykogen) ergaben negative Resultate (Doerr & Russ); Citron[1] und Friedberg sahen zwar bei der Reinjektion stickstoffreien Glykogens anaphylaxieähnliche Erscheinungen, wollen sich aber nicht mit Bestimmtheit über die anaphylaktogene Wirkung dieses Körpers aussprechen.

Nach ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften rangieren die Anaphylaktogene in verschiedene Kategorien der Eiweißstoffe. Man kennt anaphylaktisch wirkende Globuline (Serumglobuline, Milchglobuline, Globulin aus Eiereiweiß [Wells[2]], Pflanzenglobuline [Wells & Osborne]), Albumine (Laktalbumin, kristallisables Ovalbumin), Nukleoalbumine (Kasein, Ovovitellin, Antigene der Erythrocytenstromata, verschiedener Organzellen, das von Wells[2] dargestellte Albumin aus Dorschsperma), Hämoglobine, Glykoproteide (Mucin aus Schweinemagen [Wells[2]], Ovomukoid [Wells[2]], Amyloid, welches allerdings noch fraglich ist), Nukleoproteide (aus Organen und Bakterien [Guerrini]); vielleicht sind auch die Keratine anaphylaktogen (Versuche mit ektodermalen Horngebilden).

Im Blutserum haften die Anaphylaktogene an den Globulinen (de Waele[2], Rosenau & Anderson[11], Pick & Yamanouchi[2], Doerr & Russ[1], Bruynoghe, Turro & Gonzalez[2], Levi & Vida). Doerr & Russ zeigten, daß die Eiweißfraktion, welche bei $^1/_3$ Sättigung von

Pferde- oder Rinderserum mit Ammonsulfat ausfällt, am besten sensibilisiert und auf vorbehandelte Meerschweinchen am stärksten wirkt; setzt man dem bei der ersten Präzipitation erhaltenen Filtrat neuerlich Ammonsulfat bis zur Halbsättigung zu, filtriert, präzipitiert neuerlich bei $^3/_4$ Stättigung, so werden Eiweißkörper erhalten, deren Sensibilisierungsvermögen und shockauslösende Effekte sukzessive und ganz parallel abnehmen. Die letzte bei Ganzsaturation präzipitierte Fraktion (Albumin) war in Mengen von 4 ccm (auf Vollserum berechnet) unfähig, Erscheinungen beim anaphylaktischen Meerschweinchen auszulösen und sensibilisierte in der Dosis von 0,1 ccm nicht mehr. Es war das auch ein neues Argument für die Auffassung, daß Sensibilisierungsvermögen und shockauslösende Wirkung ein und derselben antigenen Substanz zukommen, da es durch Fraktionieren von Serumeiweiß (entgegen den Angaben von Gay & Adler) ebensowenig möglich war, eine Trennung beider „Eigenschaften" herbeizuführen, wie durch Erhitzen. — Fällt man Rinderserum mit CO_2, so wirkt der erhaltene Niederschlag weniger intensiv als die bei $^1/_3$ Sättigung mit Ammonsulfat resultierende Fraktion, er präpariert in Mengen von 0,0001 ccm und tötet mit 0,01 Vollserum sensibilisierte Meerschweinchen nach 14-tägigem Intervall erst in der Dosis von 1,0 ccm akut (Doerr & Russ [1], Doerr & Raubitschek). Auch beim Pferdeserum herrschen ähnliche Verhältnisse (Levi & Vida). Durch CO_2 wird demnach das anaphylaktische Antigen nur zum Teil präzipitiert, vielleicht auch nur partiell und passiv mitgerissen; jedenfalls stehen auch hier präparierende und auslösende Kraft in strenger Uebereinstimmung (Doerr & Russ).

Da die Komplemente des Normalserums und die Ambozeptoren der Immunsera an dem artspezifischen Eiweiß des Serums und zwar größtenteils an den Globulinen haften, so haben die Angaben von Moreschi & Perussia über „anaphylaktogene Eigenschaften von Komplement und Ambozeptor" nichts Merkwürdiges an sich. Meerschweinchen, die man mit sensibilisierten und mit Pferdekomplement beladenen Erythrocyten behandelt, werden gegen Pferdeeiweiß überempfindlich, ebenso wie gegen das Eiweiß des Ambozeptorserums. Diese Versuche erinnern an die Experimente mit adsorbierten Anaphylaktogenen (s. S. 987).

Im Eiweiß des Hühnereies koëxistieren drei Anaphylaktogene, welche voneinander verschieden sind und durch chemische Methoden (Fällung mit Ammonsulfat) substanziell getrennt werden können: das kristallisable Ovalbumin, das Globulin und das Ovomukoïd. Dazu kommt als 4. ein Stoff, der aber von den besonderen Antigenen der zwei erstgenannten Fraktionen durch Ammonsulfat nicht abgesondert werden kann und seine Anwesenheit nur im Tierversuch verrät. Eidotter enthält das Ovovitellin, das wieder eine besondere Spezifität besitzt (Wells [2]).

In den bisher geprüften Milcharten fand man Globulin, Albumin und Kaseïn (Wells [2], Heuner, Kleinschmidt); sie sind in anaphylaktischer Hinsicht nicht miteinander identisch und können auch chemisch getrennt werden.

Für die Chemie der anaphylaktogenen Pflanzenproteine kommen die Versuche mit Bakterien (s. Bakterienanaphylaxie), Hefezellen (Rosenau & Anderson [9], Baroni & Ceaparu, Beurmann & Gougerot), Schimmelpilzen (Knox, Moss & Brown, Lombardo), mit Extrakten aus Samen und Keimlingen höherer Pflanzen (Raubitschek [1], Uhlenhuth & Haendel [2], Karasawa, Fukuhara [2], Azuma, Schern [1], Inomata, Wendelstadt & Fellmer, Uhlenhuth & Weidanz), besonders aber die Arbeiten von Wells, Wells & Osborne über vegetabilische Eiweißstoffe von hohem Reinheitsgrade in Betracht. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die vegetabilischen Anaphylaktogene meist zu den hitzekoagulablen Globulinen oder Albuminen gehören;

die Anaphylaktogene der pflanzlichen Mikroorganismen sind Nukleoproteide (Guerrini), zum Teil vielleicht auch niedere Eiweißstoffe vom Charakter der Albumosen, Peptone oder gar der Polypeptide (wozu das von Löwenstein & E. P. Pick auf eiweißfreien Nährböden dargestellte Tuberkulin zählen würde, falls man die Tuberkulinüberempfindlichkeit als Anaphylaxie bezeichnen darf). Ob auch in den Samen höherer Pflanzen (Weizen, Roggen, Reis, Bohnen, Erbsen, Linsen, Wicken) anaphylaktogene Albumosen oder Peptone vorkommen, ist höchst fraglich, mit Rücksicht auf die Angaben über präzipitinogene, durch Hitze nicht koagulable Eiweißkörper in solchen Materialien aber immerhin möglich.

Weitere Details lieferten Wells & Osborne. Sie studierten die Globuline aus den Samen von Ricinus communis, Linum usitatissimum, Cucurbita maxima, die Proteine aus den Samen von Cannabis sativa (Edestin), Bertholletia excelsa (Exzelsin), Cocos nucifera, Pisum sativum (Legumin und Vicilin), Vicia sativa (Legumin), Vigna sinensis (Vignin), Soja hispida (Glycinin), Triticum vulgare (Gliadin), Secale cereale, Hordeum vulgare (Hordeïn) und Zea mays (Zein). Meerschweinchen ließen sich mit diesen Stoffen sensibilisieren unter der Voraussetzung, daß der betreffende Körper nicht in dem gewöhnlichen Futter der Tiere enthalten war, da sonst keine Anaphylaxie durch parenterale Zufuhr erreicht werden konnte. Manche der genannten Proteine waren leicht kristallisierbar (Globuline aus Ricinus-, Flachs- und Kürbissamen, das Edestin aus Hanfsamen, das Exzelsin aus der Paranuß), einzelne alkohollöslich (Gliadine aus Weizen und Roggen, Hordeïn, Zein). Die minimale sensibilisierende Dosis war bei allen Proteinen annähernd gleich und stimmte mit der von kristallisiertem Eiereiweiß überein. Die kleinsten Mengen, welche bei der (intraperitonealen) Reinjektion deutliche Reaktion hervorriefen und besonders die tödlichen Minimaldosen differierten dagegen erheblich, sowohl untereinander, als noch mehr gegenüber tierischen Proteinen, und zwar waren sie wesentlich höher als bei letzteren. Edestin rief bei vorbehandelten Meerschweinchen erst in Mengen von 30—40 mg schwere Symptome hervor, von Ovalbumin wirkt ein halbes Milligramm tödlich; dieser Widerspruch gegen die Identität der sensibilisierenden und shockauslösenden Funktion der Antigene erklärt sich jedoch durch die verschiedene und schwere Löslichkeit der Pflanzenproteine in den Körpersäften, die zwar nicht für die Präparierung, wohl aber für die Probe (bes. vom Peritoneum) ins Gewicht fällt.

Bei den Pflanzenproteinen, deren Chemie durch Osborne genauer bekannt wurde, ließen sich auch Aufschlüsse über die Frage gewinnen, inwieweit eine verschiedene chemische Konstitution Verschiedenheit der Anaphylaktogene bedingt, und ob eine gleiche oder ähnliche Zusammensetzung zur totalen oder partiellen Identität der biologischen Eigenschaften führt. Durchgreifende Gesetzmäßigkeiten ließen sich freilich nicht eruieren. Die Pflanzenproteine erwiesen sich im allgemeinen als spezifisch. Legumine aus Erbsen und Wicken, sowie die Gliadine aus Roggen und Weizen waren im anaphylaktischen Versuch nahe verwandt, wenn nicht identisch; sie hatten auch sonst gleiche Eigenschaften und lieferten bei der Hydrolyse dieselben Abbauprodukte in den nämlichen Proportionen. Vignin und Legumin aus Wicken gaben gleichfalls Gruppenreaktionen; sie sind zwar äußerlich und chemisch sehr ähnlich, aber nicht völlig identisch. Andererseits waren chemisch nahestehende Stoffe wie die verschiedenen kristallisierten Globuline oder die alkohollöslichen Proteine aus Weizen, Hafer und Mais in anaphylaktischer Hinsicht total different. Nichtsdestoweniger neigt Wells doch der Ansicht zu, daß die Verwandtschaftsreaktionen mehr durch den chemischen Aufbau der Eiweißkörper als durch die biologischen Beziehungen der Samen, d. h. durch die Stellung ihrer Mutterpflanzen im natürlichen System bestimmt werden, ähnlich wie das Krusius für das Eiweiß der

Kristallinsen und die ektodermalen Horngebilde verschiedener Tiere behauptet. Auch in der Tatsache, daß im Hühnerei 5 verschiedene Anaphylaktogene nachweisbar sind, sieht Wells einen Beweis dafür, daß die Spezifität unabhängig von der Artprovenienz chemisch begründet sein kann; dafür sprechen ja auch die Erfahrungen über Organspezifität, sowie die gleich zu besprechenden Phänomene der konstitutiven Spezifität (Obermayer & Pick).

Die Anaphylaktogene sind nur als Eiweißhydrosole biologisch aktiv. Die große Zahl kristallisierbarer Antigene widerspricht diesem Satze nicht, da sie alle, namentlich um beim sensibilisierten Tiere Shock auszulösen, in kolloidaler Form gelöst werden müssen; präparieren könnte man natürlich auch durch parenterale Einbringung der Kristalle, da in diesem Falle die Körpersäfte die kolloidale Lösung hinreichend rasch bewerkstelligen. Meist wirken nur intakte native Proteine anaphylaktogen. Physikalische Einwirkungen, welche sie so verändern, daß sie ihre Löslichkeit und Koagulabilität verlieren, in einen irreversiblen Gelzustand übergehen, oder chemische Prozeduren, welche einen Abbau, eine Aufspaltung in Bausteine einleiten, vernichten die anaphylaktisierenden Fähigkeiten meist vollständig (Wells[1], Doerr[4], Armit); doch vollziehen sich diese Denaturierungsvorgänge nicht an allen Molekülen einer Probe gleichzeitig, so daß es zunächst zu einer quantitativen, allmählich fortschreitenden Abschwächung kommt.

Hiezu gehört vor allem das Erhitzen, worüber Versuche von Rosenau & Anderson[9], Besredka[6], Doerr & Russ[1], [3], Kraus & Volk[1],[3], Arthus[3], Uhlenhuth, Gay & Adler, Wells[1], Richet u.a. vorliegen. Sie wurden meist mit artfremdem Serum angestellt, welches man zur Verhinderung einer grobflockigen Gerinnung auf das 4-fache Volum mit Aq. dest. verdünnte. Doerr & Russ[3] wiesen durch ihre quantitative Methodik nach, daß das Erhitzen auf 60—80° das anaphylaktische Antigen d. h. das Sensibilisierungsvermögen und die shockauslösende Wirkung quantitativ reduziert, indem beide Fähigkeiten gleichmäßig herabgesetzt erscheinen; bei 90—100° werden die Antigenreste so gering, daß 0,01 ccm nicht mehr sensibilisiert und 5—10 ccm keinen Shock beim allergischen Meerschweinchen bedingen. Ganz vernichtet ist aber das Antigen auch bei diesen Temperaturen nicht (das geschieht erst bei sehr hohen Graden), weil große Mengen noch immer präparieren, wenn sie auch nicht mehr auf anaphylaktische Tiere wirken (Besredka, Kraus & Volk, Arthus, Uhlenhuth, Rosenau & Anderson). Wells zeigte, daß die Abschwächung und schließliche Zerstörung des Antigens durch Hitze auf Gerinnung beruht; das Verdünnen mit Aq. dest. hebt die Koagulierbarkeit nicht auf, die Sera werden beim Erhitzen milchig, opaleszent und enthalten mikroskopisch das Eiweiß in körniger, geronnener Form. In dieser Modifikation kann es nicht mehr antigen wirken, da es im Körper nicht aufgelöst, sondern intracellulär oder humoral zu nicht antigenen Spaltprodukten abgebaut wird. Daß selbst stark erhitzte (100° C durch 45′) Eiweißlösungen in großen Quantitäten doch noch aktiv sensibilisieren, erklärt Wells damit, daß vielleicht minimale Proteinmengen der Koagulation durch partielle Hydrolyse entschlüpfen, oder daß eine Spur des koagulierten Materials von Leukocyten aufgelöst, aber nicht abgebaut wird, so daß sie ins Blut gelangend noch als Antigen fungiert. — Der Einfluß der

Gerinnung bei der Erhitzung ergibt sich übrigens auch aus einer Reihe anderer Erfahrungen. Trockenes Serum, trockenes Eiereiweiß u. dgl. kann bekanntlich ohne Verlust der Löslichkeit und Koagulierbarkeit stark (auf 130—170°) erhitzt werden; es büßt dabei auch die anaphylaktisierende Wirkung nicht ein, solange nicht etwa die organische Substanz verbrennt (Rosenau & Anderson[11], Kraus & Volk[1]). Säuert man Eiweißlösungen mit Acid. acetic. an, so wird die Hitzegerinnung beschleunigt und dementsprechend das Antigen rascher geschädigt als im nicht angesäuerten Zustande. Milchkasein gerinnt beim Erhitzen nicht, wenn die Reaktion der Milch alkalisch ist; daher verliert die Milch ihre allergisierende Fähigkeit auch bei längerem Erwärmen auf 100° C nicht (Besredka[9], Arthus, Uhlenhuth & Haendel[2], Wells); erhitzt man aber saure, geronnene Milch 30′ auf 100°, so ist sie für spezifisch vorbehandelte Meerschweinchen ungefährlich (Wells). — Serumeiweiß bleibt nach Alkoholfällung noch einige Zeit wasserlöslich, Eiereiweiß nicht. Trocknet man die Präzipitate, so erweist sich das lösliche Serumeiweiß fähig, anaphylaktischen Shock bei vorbehandelten Tieren zu provozieren, das unlösliche, bloß emulgierbare Eiereiweiß nicht (Wells). — Ovomukoid kann durch Kochen nicht koaguliert werden und bleibt nach der Präzipitation durch Alkohol löslich; seine anaphylaktischen Eigenschaften werden selbst durch Wiederholung dieser Eingriffe nicht tangiert (Wells[2]).

Aehnlich wie das Erhitzen wirkt das Ozonisieren (Segale), das Osmieren (Busson) und die Bestrahlung durch intensives ultraviolettes Licht. Zu letzterem Zwecke erweist es sich als erforderlich, daß man die Eiweißlösungen mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt (da Kolloidsuspensionen eine sehr geringe Durchlässigkeit für Ultrastrahlen besitzen [Nogier]), daß man in Quarzgefäßen exponiert und den Einfluß der Wärme völlig eliminiert. Sensibilisierungsvermögen und shockauslösende Wirkung nehmen proportional der Bestrahlungsdauer und der Diluition, umgekehrt proportional der Distanz von der Lichtquelle ab (Baroni & Jonescu-Mihaiesti[1, 3]) und zwar gleichmäßig (Doerr & Moldovan[2]), nur daß sich die Abnahme der zweitgenannten Fähigkeit bei nicht quantitativer Versuchsanordnung deutlicher markiert, als die der ersten, wie das für alle das Antigen sukzessive zerstörenden Faktoren (Erhitzen, Ozonisieren, Osmieren, peptischer oder tryptischer Abbau) gilt; alle daraus abgeleiteten Schlüsse auf die Dualität der „präparierenden“ und „toxischen Substanz“ sind irrig (Doerr[4]). Die Wirkung der Ultrastrahlen beruht auf einem Gerinnungsprozeß, der unter deutlicher Säurebildung verläuft. Verdünnt man Pferdeserum 10—20000-fach mit NaCl und belichtet, so genügt eine minimale Bestrahlungsdauer (wenige Sekunden), um das Sensibilisinogen zu vernichten, eine Tatsache, welche die keimtötende Wirkung ultravioletten Lichtes als eine Folge tiefgreifender und schneller Eiweißzersetzung bei genügender Kleinheit der belichteten Zellen erscheinen läßt (Doerr & Moldovan[4], nicht publizierte Versuche).

Besredka hat behauptet, daß frisches Pferdeserum stärker auf präparierte Meerschweinchen wirkt als 30 Tage altes. Danach würde also eine lange, besonders eine mehrmonatliche oder mehrjährige Lagerung eine Abschwächung des anaphylaktischen Antigens im artfremden Serum zur Folge haben, die auf autolytische Vorgänge bezogen werden könnte. Auch heißt es allgemein, daß frische Heilsera bei gleicher Dosis häufiger Serumkrankheit

hervorrufen als 2—3 Monate lang konservierte (BUJWID), was vielleicht auch auf eine größere Menge oder Aktivität des Antigens zu beziehen wäre. ROSENAU & ANDERSON[9] konnten jedoch die Angaben von BESREDKA bei genauer Nachprüfung nicht bestätigen.

Auch bei der Verdauung findet durch allmählichen Abbau eine progrediente Abnahme von koagulablem Eiweiß und dementsprechend eine fortschreitende quantitative Reduktion des Antigens statt.

WELLS[2] stellte ein alkalisches Gemisch von Rinderserum und Trypsin her, dessen gesamter N zu 90 Proz. durch Hitze fällbar war, hielt es mit $CHCl_3$ bei 37° C und entnahm nach 10, 21, 59 und 120 Tagen Proben, die er auf ihren Gehalt an koagulablem N, auf ihr Sensibilisierungsvermögen und auf die shockauslösende Wirkung prüfte. Alle drei Qualitäten sanken parallel, nach 10 Tagen waren nur noch 22,7 Proz. N fällbar und die „Toxizität" merklich gemindert, nach 21 Tagen (8 Proz. N koagulabel) betrug die Dosis sensibilisans minima 0,004 ccm gegen 0,00001 des ursprünglichen Gemisches, die „Toxizität" ließ sich kaum nachweisen, nach 59 Tagen (4,7 Proz. N fällbar) war die kleinste präparierende Dosis schon 0,02 ccm, die „Toxizität" völlig geschwunden, nach 129 Tagen (2,5 Proz. N fällbar) sensibilisierte nur mehr 0,1 ccm. Aber auch nach 16 Monaten waren noch Spuren von koagulablem Eiweiß und ein gewisses Präparierungsvermögen bei Anwendung eines ganzen Kubikzentimeters vorhanden; nach zweijähriger Verdauung sensibilisierten nur noch 6 ccm, nach 3 Jahren waren erst 10 ccm imstande, ein Meerschweinchen in minimalem Grade anaphylaktisch zu machen. — Diese große Resistenz ist darin begründet, daß im Serum und in den Geweben Globuline die aktiven Körper bilden, die der tryptischen Verdauung bekanntlich gut widerstehen; das Eieralbumin wird rascher abgebaut (WELLS, LESNÉ & DREYFUS[4]), während Toxalbumine (Aktinokongestin) wieder weniger leicht angegriffen werden (LESNÉ & DREYFUS[4]).

Pepsin-HCl-Verdauung zerstört das sensibilisierende und shockauslösende Vermögen von Eieralbumin sehr langsam, wobei ersteres noch in Spuren besteht, wenn koagulables Eiweiß nicht mehr nachgewiesen werden kann (WELLS).

In ähnlich langsamer Art erfolgt der Abbau durch Autolyse. Versetzt man Placentargewebe mit dem 5-fachen Volum Wasser und läßt es durch 2 Jahre unter Toluol bei Zimmertemperatur stehen, so enthält jeder Kubikzentimeter der überstehenden Flüssigkeit noch immer 10 mg koagulables Protein; daher hat letztere auch ihre anaphylaktogenen Fähigkeiten bewahrt und die Artspezifität des Antigens scheint in keiner Weise verändert (WELLS).

Diese Tatsachen lassen bereits den Schluß zu, daß auch ein schwacher Abbau des nativen Eiweißes zu verhältnismäßig noch hochmolekularen Spaltprodukten das Anaphylaktogen vernichtet. In der Tat ist es bisher meist nicht gelungen, mit Eiweißbausteinen oder Eiweißderivaten Anaphylaxie zu erzeugen.

Einwandfreie negative Resultate (am Meerschweinchen) liegen über folgende Substanzen und Präparate vor: Leucin und Tyrosin (ROSENAU & ANDERSON, GRAETZ), Glykokoll, d-Alanin, l-Alanin, dl-Alanin (WEICHARDT & ABDERHALDEN), Polypeptide, die synthetisch darstellbar sind, wie Glycyl-l-tyrosin, dl-Leucyl-glycin oder das Pentapeptid l-Leucyl-triglycyl-glycin (ABDERHALDEN & KÄMPF). Gelatine (VAUGHAN, WELLS), nukleinsaures Natron (WELLS), Wittepepton (WELLS[2], DOERR[4] & RUSS, WERBITZKI[1]), Seidenpepton (DOERR & RUSS); ferner über Spaltprodukte, die bei der tryptischen oder peptischen Verdauung von Eiereiweiß entstehen und die man nach den gewöhnlichen Methoden isoliert, wie Albumosen, Peptone, Polypeptide, kristallisierbare Aminosäuren (WELLS). Nach ZUNZ wirken manche Deuteroalbumosen, ferner Thioalbumose und andere sekundäre Proteosen, die man aus Rinder- oder Pferdefibrin durch Pepsin-HCl-Verdauung gewinnt, das Fibrinpepsinpepton β von SIEGFRIED sowie abiurete Substanzgemenge (aus Fibrin durch kombinierte Pepsin-Trypsin-Erepsin-Verdauung dargestellt) nicht anaphylaktogen. Die positiven Kaninchenexperimente mit Gelatine und Peptonen (ARTHUS[3], PICK & YAMANOUCHI[2]) können gegenüber den negativen am Meerschweinchen kaum als beweiskräftig angesehen werden; eigene Versuche mit Wittepepton am Kaninchen hatten zudem keinen Erfolg.

ABDERHALDEN & KÄMPF erzielten durch Vorbehandlung und Reinjektion mit dem Dekapeptid l-Leucyl-oktaglycyl-glycin und mit l-Leucyl-triglycyl-leucyl-oktaglycyl-l-leucin beim Meerschweinchen ein Absinken der Körpertemperatur

um 3—5° C, was aber kaum genügen dürfte, um diese Stoffe als synthetisch darstellbare Antigene, speziell Anaphylaktogene zu bezeichnen (vgl. S. 1071).

Daß aber zwischen dem intakten Eiweißmolekül und den immerhin noch hochmolekularen Abbauprodukten vom Charakter der „sekundären" Albumosen doch auch Stadien möglich sind, welche Antigencharakter besitzen, scheint aus Versuchen von E. Zunz und aus gewissen Beobachtungen von Wells hervorzugehen.

E. Zunz gewann durch Pepsinverdauung von Rinderfibrin und weitere Behandlung der Digestionsgemische nach den Methoden von Adler, Haslam, E. P. Pick „primäre Albumosen", welche Meerschweinchen und Kaninchen zu sensibilisieren vermochten. Es waren das die Heteroalbumosen von Adler, Haslam & Pick, die Protoalbumosen α und β von Haslam, die Protoalbumosen von Adler und Pick und die Synalbumose (Glykalbumose) von Pick; diese Körper oder Substanzgemenge präparierten aber die Tiere nicht nur gegen das zur Vorbehandlung benützte Präparat, sondern auch gegen andere Albumosen aus demselben Ausgangsmaterial, gegen das zur Erzeugung verwendete artfremde Serum oder ein daraus hergestelltes Acidalbumin. Synalbumose hatte nur präparierende Fähigkeit, löste aber keinen Shock aus. Die Dosis sensibilisans betrug 0,001—0,0015 g pro 100 g Tier, die shockauslösende Menge 0,005—0,01 g; die Effekte waren sehr schwankend, der Tod erfolgte nur ausnahmsweise akut, gewöhnlich erst nach 12—24 Stunden. Auch wenn die mit Albumosen präparierten Tiere mit dem Ausgangsserum reinjiziert wurden, waren die Folgen nicht intensiver, allerdings auch nicht schwächer; wohl aber gewann Zunz den Eindruck, daß eine bestimmte Proteose gegen sich selbst besser anaphylaktisiert als gegen eine andere der gleichen Artprovenienz.

Nach Wells scheint tryptisch angedautes Rinderserum auf gleichartig vorbehandelte Meerschweinchen intensiver zu wirken, als auf solche, die mit nativem Rinderserum präpariert wurden.

Da die anaphylaktisierenden „primären" Albumosen zumindest in physikalischer Beziehung (Verlust der Hitzekoagulabilität, Alkohollöslichkeit bei Protoalbumosen) von den nativen Proteinen erheblich abweichen, so sind die Befunde von Zunz sicherlich von Bedeutung. Es wäre nur zu erinnern, daß derartige Eigenschaften auch bei nativen Anaphylaktogenen (Ovomukoid, Pflanzen- und Bakterienproteine) vorkommen, und daß bei Zunz sowohl wie bei Wells, Pick & Yamanouchi die Artspezifität des Ausgangsproteins stets gewahrt blieb. Nie präparierte z. B. tryptisch angedautes Rinderserum gegen gleichartig verändertes Pferdeserum oder Eiereiweiß; das zeigte sich auch bei der Autolyse.

Die sensibilisierende und shockauslösende Kraft der primären Albumosen von E. Zunz scheint erheblich geringer zu sein als die korrespondierenden Fähigkeiten des Ausgangsmateriales; doch sind die Angaben des Autors gerade in dieser Hinsicht etwas dürftig. Geht der Abbau des Serumeiweißes noch um einen Schritt weiter, so ist die Antigenfunktion völlig ausgelöscht, wie das Zunz schon bei manchen primären und sämtlichen sekundären Albumosen konstatierte. Damit dürfte die Tatsache in Konnex stehen, daß man mit nativen Proteinen, welche in chemischer und physikalischer Beziehung von den Serumglobulinen abweichen und sich den Albumosen nähern, nur geringgradige, zuweilen sogar überhaupt keine Anaphylaxie erzeugen kann; selbst die positiven Resultate sind inkonstant, was ja nach Zunz auch für die primären Albumosen aus Serum gilt. Wir begegnen dieser Erscheinung bei den Nukleoproteiden der Gewebszellen, besonders aber bei den Eiweißkörpern der Bakterien (vgl. Bakterienanaphylaxie).

Niedere Spaltprodukte des Eiweißes, selbst wenn dieses im nativen Zustand ein hochwirksames Anaphylaktogen darstellt, sind anaphylaktisch inaktiv.

Nur FRIEDEMANN hält eine weitgehende Aufspaltung des Eiweißmoleküles mit Konservierung der Antigene, speziell auch der Anaphylaktogene für möglich, da parenteral zugeführtes artfremdes Eiweiß einen bis zum Harnstoff gehenden, raschen Zerfall von Eiweiß auslöst (s. S. 1032), andererseits trotz der N-Ausscheidung im Harn tagelang mit den biologischen Methoden nachweisbar bleibt und Antikörper hervorruft. Diese Folgerung hat aber zur Voraussetzung, daß die vermehrte N-Ausfuhr ausschließlich auf der Verbrennung des eingespritzten artfremden Eiweißes beruht, was nach FRIEDEMANN & ISAAC sicher nicht der Fall ist. Bedeutungsvoller für diese Frage wären die Versuche von FRANCESCHELLI, der Extrakte aus entbluteter Rinderleber fünf Monate autolysieren ließ und nach Ablauf dieser Zeit eine starke Abnahme des kolloiden, nicht dialysablen N (um 61,3 Proz.), sowie völliges Fehlen der Biuretreaktion konstatierte, während die Präzipitabilität anscheinend völlig erhalten und das ursprüngliche komplementablenkende Vermögen des Leberantigens nur um die Hälfte reduziert war; diese Angaben sind aber durch LARSONS Nachprüfung widerlegt worden.

Umwandlung in Acidalbumin schwächt das anaphylaktische Antigen im kristallisierten Eieralbumin ab, ohne es zu vernichten, Umwandlung in Alkalialbuminat zerstört es völlig (WELLS[1]).

CARNOT und SCLAVU versetzten Pferdeserum mit Normalsalzsäure, so daß die Säurekonzentration mindestens 3,3:1000 ($= 1/_{11}$ normal) betrug, ließen 5 Minuten bis $1/_2$ Stunde stehen und konnten nun das angesäuerte Serum anaphylaktischen Meerschweinchen endovenös ohne Schaden injizieren, selbst in der doppelt letalen Menge nativen Serums. Stark ist die auf diese Weise erzielte Abschwächung nach eigenen Erfahrungen nicht, was auch daraus hervorgeht, daß das Sensibilisierungsvermögen bei schwach angesäuertem Pferdeserum (PICK & YAMANOUCHI[2], MORUZZI & REPACI), Aalserum (DOERR & RAUBITSCHEK), angesäuertem Ovalbumin und Aktinokongestin (LESNÉ & DREYFUS[4]) kaum merklich leidet. Dagegen scheint Zusatz von NaOH auch auf Serumeiweiß stärker destruierend zu wirken (MORUZZI & REPACI).

Bekanntlich haben OBERMAYER & PICK bei der Präzipitation gezeigt, daß artspezifisches Eiweiß durch physikalische Einflüsse (Erhitzen, Einwirkung von Säuren, Alkali, Formaldehyd, Toluol, Chloroform) oder durch chemische Prozesse (Jodieren, Nitrieren, Diazotieren, peptische oder tryptische Verdauung) so verändert werden kann, daß seine Artspezifität (originäre Spezifität) völlig verschwindet; die Antigenfunktion bleibt dabei erhalten, nur zeigte das veränderte Eiweiß eine neue Form der Spezifität, welche man als Zustandsspezifität bezeichnet, wenn sie durch physikalische, oder als konstitutive Spezifität, wenn sie durch chemische Vorgänge am nativen Protein zustande kam. Diese neuen Spezifitätsformen äußern sich derart, daß z. B. ein mit Jodeiweiß hergestelltes Immunserum alle Arten von Jodeiweiß ohne Rücksicht auf die Artprovenienz präzipitiert. Diese Tatsachen sind von FREUND, SCHMIDT, FLEISCHMANN u. a. bestätigt worden.

Merkwürdigerweise konnten Anaphylaktogene mit ausgesprochener Zustands- oder konstitutiver Spezifität nur in sehr wenigen Fällen aus nativen Proteinen dargestellt werden. Meist blieb die Artspezifität erhalten; durch den Eingriff wurde nur das artspezifische

Antigen abgeschwächt, um schließlich völlig zu verschwinden. Es sei hier auf die zumeist im Vorstehenden referierten Experimente mit Erhitzen, Ansäuern und Alkalisieren, peptischer und tryptischer Verdauung, Ozonisieren, Osmieren (Busson), Formaldehyd (v. Eisler & Löwenstein), Autolyse etc. verwiesen. Der Grund dieser Differenz ist vorläufig unbekannt; die Annahme, daß bei der versuchten Umwandlung der artspezifischen Anaphylaktogene in solche mit konstitutiver oder Zustandsspezifität Anteile von nativem Protein unversehrt bleiben, würde bloß erklären, warum die gewonnenen Eiweißderivate noch immer gegen das genuine Material sensibilisieren, zur Not auch noch, daß sie bei mit letzterem präparierten Tieren Shock auslösen. Daß aber das veränderte Eiweiß besser gegen natives als gegen sich selbst anaphylaktisiert, daß fast nie gleichartig veränderte Eiweißkörper verschiedener Artprovenienz aufeinander reagieren (z. B. Koktoeiweiß von Rind und Pferd), bleibt unverständlich.

Indes scheinen auch Ausnahmen von dieser allgemeinen Regel vorzukommen; doch sind die betreffenden Angaben vielfach widersprechend.

Besredka & Bronfenbrenner[1] verdünnten Hühnereiklar 10-fach mit Wasser, kochten durch 10 Minuten und fanden, daß Meerschweinchen, die mit diesem Koktoeiweiß sensibilisiert waren, durch intravenöse Injektion von 0,01 ccm desselben getötet werden konnten, während von unerhitztem 0,1 ccm erforderlich war. Präparierten sie mit nativem Eiereiweiß, so betrug die tödliche Dosis desselben bei der Reinjektion 0,002 ccm, erhitztes Eiereiweiß wirkte überhaupt nicht. Auch konnte mit erhitztem Eiereiweiß an Kaninchen ein Serum dargestellt werden, welches bei Meerschweinchen eine starke passive Anaphylaxie gegen erhitztes, und eine weit schwächere gegen unerhitztes hervorrief. — Hierzu ist zu bemerken, daß im Eiereiweiß 4 Anaphylaktogene vorkommen, von welchen eines (Ovomukoid) koktostabil ist, die anderen thermolabil; weiters, daß nach Wells die isolierten Anaphylaktogene aus Eiereiweiß stärker wirken als das entsprechende Quantum Ausgangsmaterial; drittens, daß wir nicht erfahren, ob Koktoeiweiß aus verschiedenen Eiarten gleichwertig ist.

Die meisten Bestrebungen konzentrierten sich auf das Jodeiweiß.

Jodiert man artfremde Sera, so erhält man verschiedene Resultate; partielle Jodierung bewirkt eine Abschwächung mit beibehaltener Artspezifität, vollständige ein Verschwinden des Antigens (Rosenau & Anderson[9], Wells[1], Pick & Yamanouchi, v. Dungern & Hirschfeld, H. Freund). Jodiertes Eieralbumin, welches weder die Millonsche Tyrosinreaktion noch die von Hopkins-Cole auf Tryptophan liefert, also durch Absättigung aller ungesättigten C-Atome des Benzolringes mit Jod völlig saturiert ist, behält seine Artspezifität bei, es vermag gegen andere Proteine, auch wenn sie jodiert sind, nicht zu sensibilisieren und umgekehrt. Dagegen präpariert Jodovalbumin gegen Jodovalbumin und gegen unverändertes Ovalbumin, und zwar wirkt letzteres auf Jodtiere meist stärker; umgekehrt kann man auch mit Eiereiweiß gegen die daraus gewonnene Jodverbindung sensibilisieren. — Volk präparierte Meerschweinchen durch 1—2 subkutane Jodoforminjektionen und prüfte nach 2 bis 4 Wochen das Verhalten gegen jodiertes Pferdeeiweiß; es war nie Anaphylaxie zu beobachten.

Im Gegensatz hierzu stehen die Experimente anderer Autoren. Friedberger und Tetsuta Ito stellten sich Jodeiweiß her durch Behandeln von Serum mit Tct. jodi. Sie geben an, daß Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit arteigenem jodiertem Serum gegen dasselbe, gegen Jodnatrium, Lugolsche Lösung und Jodoform, seltsamer Weise aber nicht gegen jodiertes artfremdes Serum überempfindlich werden. Umgekehrt präpariert Lugolsche Lösung gegen jodiertes arteigenes Eiweiß, nicht aber gegen Jodnatrium und Lugolsche Lösung. Die inneren Widersprüche sind nicht zu verkennen; die erzielten Symptome bestanden fast immer nur darin, daß die überempfindlichen Tiere kränker

schienen als die Kontrollen, höher fieberten etc. Akuter Exitus trat sehr selten ein, und wiederholte Vorbehandlung hatte keinen besseren Erfolg als einmalige. Die konstitutive Spezifität fehlte. — SCHITTENHELM & STROEBEL jodierten verschiedene Eiweißantigene nach der Methode von BLUM und bestätigten im allgemeinen die Befunde von WELLS. In einzelnen Fällen gelang es ihnen aber, das Auftreten einer Jodspezifität nachzuweisen, indem Ovalbumin. jodat. gegen Serum jodatum sensibilisierte und vice versa; auch konnten Meerschweinchen gegen arteigenes Serum überempfindlich gemacht werden, wenn man es durch Jodieren der Artspezifität beraubt hatte. Jodiertes Rinderserum präparierte auch gegen jodiertes Wittepepton (höhermolekulares Abbauprodukt), nicht aber gegen jodiertes Seidenpepton (niedermolekulare Monoaminosäuren).

Studiert man diese positiven Versuche genau und vergleicht ihre spärlichen und zweifelhaften Ergebnisse mit dem eindeutigen und konstanten Resultat der Anaphylaxie gegen native Proteine, so wird man das Bedürfnis nach weiterer Klärung der Angelegenheit lebhaft empfinden. Daß sich die Artspezifität der Anaphylaktogene auf natürlichem Wege in eine ausgesprochene konstitutive Spezifität verwandeln kann, beweisen ja die Verhältnisse beim Eiweiß der Augenlinse und der Horngebilde; dem Experiment fiele also bloß die Aufgabe zu, die Prozesse zu präzisieren, durch welche diese Umwandlung erfolgen kann und die bestehenden Widersprüche zwischen dem Verhalten des Eiweißes als Präzipitinogen und Anaphylaktogen auf diesem Gebiete zu beseitigen.

Beziehungen der anaphylaktogenen zu den anderen antigenen Funktionen blutfremder Eiweißkörper.

Artfremdes Eiweiß vermag nicht allein Anaphylaxie hervorzurufen und auszulösen, sondern entfaltet auch eine Reihe anderer Antigenwirkungen, die man durch besondere Bezeichnungen (Präzipitinogene, Agglutinogene, Lysinogene, Antigen der komplementablenkenden Ambozeptoren) charakterisiert hat. Es ist nun wahrscheinlich, daß es sich hier meist um eine rein begriffliche Aufspaltung handelt, das heißt, daß allen diesen Erscheinungen eine materiell und dynamisch einheitliche Substanz zugrunde liegt, das artfremde Eiweißantigen, welches man nur jeweils unter speziellen Bedingungen reagieren läßt.

Wenn man versucht diesem Problem näherzutreten, so empfiehlt es sich, zunächst den Fall der gelösten Eiweißkörper als den einfacheren zu betrachten. FRIEDBERGER[1] hat darauf hingewiesen, daß vom rein theoretischen Standpunkte alles für eine Identität der Präzipitinogene (präzipitablen Substanzen) mit den anaphylaktischen Antigenen spricht, daß es kein Präzipitinogen gibt, mit dem man nicht Anaphylaxie erzeugen könnte, daß Spaltprodukte des Eiweißes (Leucin, Tyrosin) nach beiden Richtungen inaktiv sind, daß erhitztes Eiweiß Präzipitine bildet und sensibilisiert, daß die biologische Sonderstellung von Linseneiweiß auf beiden Gebieten nachweisbar ist usf. Seither wurden stets neue Argumente aufgedeckt, welche wenigstens in qualitativer Hinsicht die absolute Uebereinstimmung von Präzipitinogen und anaphylaktischem Antigen demonstrieren, namentlich auf dem so wichtigen Gebiete der Spezifität, wo hinsichtlich der Art- und Gewebsdifferenzen die gleichen Gesetze Geltung haben, wie aus den früher mitgeteilten Tatsachen und dem Vergleich mit der Lehre von den Präzipitinen (s. dieses Handbuch) klar hervorgeht.

Unterwirft man antigene Eiweißlösungen verschiedenen Einflüssen (Erhitzen, Verdauen), so erleidet das präzipitinogene Vermögen (die Präzipitabilität) dieselbe Abschwächung oder Zerstörung wie das anaphylaktische Antigen. Dies läßt sich auch in quantitativer Hinsicht konstatieren. — In erhitzten Lösungen von Pferde- oder Rinderserum entspricht der Gehalt an präzipitabler Substanz stets den sensibilisierenden und shockauslösenden Eigenschaften und erfahren dieselben sämtlich mit zunehmender Temperatur eine gleichsinnige, parallele Abnahme (Doerr & Russ[2]). — Serumeiweißfraktionen, erhalten durch sukzessive Sättigung mit Ammonsulfat, zeigen das gleiche Verhalten; die ersten bei $1/3$ und $1/2$ Saturation ausfallenden enthalten die größten Mengen präzipitabler Substanz, sensibilisieren aber auch am besten und lösen in kleinster Menge Shock aus, die zwischen $3/4$ und Ganzsättigung ausfallenden Albumine sind nach beiden Richtungen fast unwirksam (Doerr & Russ). — Antihammelserum präzipitiert Hammeleiweiß, in abnehmendem Grade auch Ziegen-, Rinder-, Schweine-, Menschen-, Pferdeeiweiß, nicht aber Hühnerserum: Meerschweinchen, die mit 1,0 ccm desselben Antihammelserums passiv präpariert waren (s. S. 1012), konnten getötet werden durch intravenöse Reinjektion von 0,006 ccm Hammel- oder Ziegenserum, 0,02 ccm Rinderserum, 1,0 ccm Schweineserum, 1,0 ccm Menschenserum erzeugte schwere, 2,0 Pferdeserum leichte Symptome, Hühnerserum war wirkungslos (Doerr & Russ[2]). — Ultraviolettes Licht soll nach Baroni & Jonescu-Mihaiesti[3] Pferdeserum bei bestimmter Belichtungsdauer für anaphylaktische Meerschweinchen ungefährlich machen, wobei die Präzipitabilität jedoch erhalten bleibt oder sogar eine Steigerung erfährt; Versuche von Doerr & Moldovan[2] zeigten, daß der letzte Teil dieser Angaben auf mangelhafter Auswertung beruht und daß die präzipitable Substanz gleichsinnig und im selben Maß abnimmt wie das anaphylaktische Antigen. — Pick & Yamanouchi[2] fanden anaphylaktogene Fähigkeiten bei peptisch angedautem Eiweiß, das keine präzipitable Substanz enthielt; da aber solche Substrate noch Präzipitinbildung auslösen, also zweifellos präzipitinogen wirken, so kommt dieser Beobachtung keine Beweiskraft für die Trennung beider Antigene zu (Pick & Yamanouchi, Michaelis).

Für die materielle Identität sprechen auch die Versuche von Wells, sowie Wells & Osborne, wonach Proteine von hoher chemischer Reinheit als Anaphylaktogene und Präzipitinogene (Obermayer & Pick) wirken, z. B. das kristallisierbare Edestin. Es muß darnach wohl angenommen werden, daß ein und dieselbe Verbindung im chemischen Sinne der Träger beider Wirkungen sein kann. Es wäre aber auch denkbar, daß in demselben Molekül zwei Gruppierungen vorkommen, von welchen die eine präzipitinogen, die andere anaphylaktogen wirkt, oder daß derselbe Körper je nach seinen physikalischen Zuständen verschiedene Antigenfunktionen hat (Zustandsspezifität bei der Präzipitation, Fehlen derselben bei der Serumanaphylaxie).

Ein direktes Argument für die Identität von Präzipitinogen und Anaphylaktogen versuchten Doerr & Moldovan[1] zu erbringen. Sie versetzten Rinderserum mit Antirinderserum vom Kaninchen, warteten die Ausflockung ab und untersuchten die gewaschenen Präzipitate, die überstehenden Flüssigkeiten und die Waschwässer auf ihr Sensibilisierungsvermögen gegen Rindereiweiß beim Meerschweinchen. Bei einer gewissen Konzentration des Rinderserums und des Antiserums waren alle Proben negativ, es waren also ziemlich bedeutende Mengen von anaphylaktischem Antigen bei der Präzipitation in vitro restlos verschwunden, Mengen, die 0,01 ccm Rinderserum entsprachen, welches zur sicheren Sensibilisierung von 100 Meerschweinchen ausreicht. Später zeigte Hartoch, daß man auch das shockauslösende Vermögen eines Normalserums reduzieren kann, wenn man seinen Gehalt an präzipitabler Substanz durch Ueberschichten mit einem korrespondierenden Präzipitinserum vermindert und erklärt auf Grund dieses Ergebnisses gleichfalls Anaphylaktogen und Präzi-

pitinogen für identische Substanzen. Demgegenüber meinen KRAUS und seine Mitarbeiter, es handle sich hier um eine passive Ausflockung, ein Mitgerissenwerden von Stoffen, wie bei der Ausfällung von Antitoxinen, Agglutininen aus Pferdeimmunserum durch Pferdepräzipitin. Dieser Einwand trifft indes nicht zu, da das Präzipitat im Organismus wieder aufgelöst wird und die Tiere gegen Rinderserum anaphylaktisch werden müßten, wenn der wirksame Stoff bloß passiv ausgeflockt und nicht wirklich bei der Präzipitation verändert worden wäre (DOERR[3]).

Ungeformtes Eiweiß bildet auch komplementablenkende (Eiweiß- oder albuminolytische) Ambozeptoren, die aber nach neueren Untersuchungen (ZINSSER, DEAN) höchstwahrscheinlich mit den Präzipitinen identisch sind, so daß auch die Identität ihrer Antigene und in Konsequenz der obigen Ausführungen die Identität des Ambozeptorenantigens mit dem Anaphylaktogen angenommen werden darf.

Bei den in Zellform vorkommenden Antigenen (Bakterien, Erythrocyten, Spermatozoen) werden die Verhältnisse noch komplizierter, weil sich hier neue Immunitätsphänomene (Agglutination, Cytolyse) zu den beim ungeformten Körpereiweiß beobachteten hinzugesellen. Aller Wahrscheinlichkeit nach entspricht aber auch hier eine Vielheit von Antikörperfunktionen jeweils einem bestimmten Antigen.

Man darf freilich nicht in den Fehler verfallen, etwa eine Erythrocytenspecies unter diesem Gesichtswinkel zu betrachten. Erythrocyten sind allerdings Antigengemenge, ebenso wie etwa Milch oder Eiklar, und enthalten mindestens zwei in immunisatorischer Hinsicht differente Anteile, Hämoglobin und Stromaeiweiß. Dem Hämoglobin, das in seiner Wirkung den Serumantigenen ähnelt, korrespondiert aber wieder ein Präzipitin, ein anaphylaktischer Reaktionskörper und ein Hämoglobinambozeptor, den Stromata ein Agglutinin, der cytolytische Ambozeptor und ein anaphylaktischer Antikörper anderer Art.

Für gelöstes wie zellig geformtes Eiweißantigen hat man schließlich noch darauf hingewiesen, daß die erzeugten Antikörper nicht immer in quantitativem Parallelismus stehen, also wohl verschieden seien. Diese Frage soll später behandelt werden; hier sei nur betont, daß auch eine nachgewiesene Verschiedenheit der Antikörper nicht gegen die Annahme eines identischen Antigens verwertbar ist.

Der anaphylaktische Antikörper.

[Synonym: Anaphylaktischer Reaktionskörper (v. PIRQUET, OTTO), Sensibilisin (BESREDKA), Toxogénine (RICHET), Allergin (v. PIRQUET, ANDERSON & FROST), Albuminolysin (NICOLLE), Anaphylaktin (GAY & SOUTHARD), Anaphylaxin (KRUSE), Analexin (v. BEHRING).]

Homologe und heterologe passive Anaphylaxie. — Versuchstechnik.

Immunisiert man Tiere mit artfremdem Eiweiß, so tritt im Blute (Serum) derselben ein spezifischer Antikörper auf, den man meist als anaphylaktischen Reaktionskörper bezeichnet. Injiziert man normalen Tieren reaktionskörperhaltige Sera (Antieiweißsera), so werden sie entweder sofort oder doch in so kurzer Zeit überempfind-

64*

lich, daß nur an eine passive Uebertragung des Zustandes gedacht werden kann, und reagieren dann auf die parenterale Zufuhr des korrespondierenden Antigens wie aktiv anaphylaktische. Man nennt eine auf diesem Wege erzeugte Eiweißallergie **passive Anaphylaxie**; wir verdanken die äußerst wichtige Entdeckung derselben für artfremdes Serum hauptsächlich OTTO[2] und FRIEDEMANN[1] (siehe histor. Ueberblick), für Toxalbumine RICHET[13], [15].

Präpariert man ein Tier aktiv durch Injektion des Antigens und später passiv durch das Serum eines gleichsinnig überempfindlichen Tieres, so erhält man ceteris paribus einen höheren Grad von Anaphylaxie. (Anaphylaxie activo-passive von MARBÉ & RACHEWSKI[3].)

Die Uebertragung des überempfindlichen Zustandes auf normale Tiere durch das Blutserum anaphylaktischer gelingt nicht nur homolog (innerhalb derselben Tierspecies), wie z. B. von Meerschweinchen auf Meerschweinchen, von Kaninchen auf Kaninchen, von Hunden auf Hunde, sondern auch heterolog von einer Tierspecies auf die andere.

Positive Resultate wurden erzielt bei der Uebertragung der Anaphylaxie

von:	Mensch	auf:	Meerschweinchen (NOVOTNY & SCHICK[1], ANDERSON & FROST, YAMANOUCHI[5], AUSTRIAN),
„	Affe	„	Meerschweinchen (UHLENHUTH & HAENDEL),
„	Kaninchen	„	Meerschweinchen (OTTO[2], DOERR & RAUBITSCHEK),
„	Hund	„	Meerschweinchen (DOERR & MOLDOVAN[1]),
„	Katze	„	Meerschweinchen (ANDERSON & FROST),
„	Pferd	„	Meerschweinchen (BRIOT & DUJARDIN-BEAUMETZ),
„	Huhn	„	Taube (FRIEDBERGER[3]),
„	Meerschweinchen	„	Kaninchen (FRIEDBERGER[18]).

Negativ fielen die Experimente aus

von:	Vögeln	auf:	Säuger (UHLENHUTH & HAENDEL[2], FRIEDBERGER & HARTOCH[1]),
„	Säugern	„	Vögel (FRIEDBERGER & HARTOCH[1]),
„	Kaninchen	„	weiße Mäuse (DOERR & RUSS[2], BRAUN[1]),
„	Meerschweinchen	„	weiße Mäuse (DOERR & RUSS, BRAUN).

Da bei weißen Mäusen eine aktive Anaphylaxie existiert, so dürfte auch die passive möglich sein und das Scheitern der betreffenden Versuche vielleicht nur auf der Wahl der Bedingungen beruhen.

In technischer und didaktischer Hinsicht läßt sich das passiv anaphylaktische Experiment nach dem Vorgange von H. PFEIFFER[14] in folgende Stadien gliedern:

1. Die immunisatorische Erzeugung des antikörperhaltigen Serums.
2. Die passive Uebertragung desselben auf ein normales Tier, und
3. Die Prüfung (Probe) des anaphylaktischen Zustandes bei diesem passiv präparierten Tier durch eine Injektion des betreffenden Antigens.

Den zweiten und dritten Akt nimmt man zweckmäßig am Meerschweinchen vor, welches sich als Testobjekt für passive Anaphylaxie aus Gründen ganz besonders eignet, die schon bei der aktiven Versuchsanordnung besprochen wurden. Man verfährt dabei so, daß man **zuerst** (s. S. 1035) das immunkörperhaltige Serum injiziert und zwar intraperitoneal; doch gelingt die passive Uebertragung auch bei subkutaner, intravenöser oder intracerebraler (BESREDKA & STEINHARDT) Injektion des Antiserums. 24 Stunden später erfolgt die

Probe mit Antigen nach den bei der aktiven Anaphylaxie geltenden Normen.

Der Kaninchenorganismus ist für anaphylaktische Prozesse absolut und relativ weit weniger empfindlich (FRIEDBERGER[3]) und zeigt auch ein viel inkonstanteres Verhalten; als Reagens für passive Anaphylaxie ist er daher nicht gut brauchbar, wie schon die vielen negativen Resultate lehren, welche BRAUN[1], NOVOTNY & SCHICK[1], KRAUS[1] u. a. sowohl bei homologer als heterologer Uebertragung erzielten. Auch existieren über die optimale Versuchsanordnung sehr widersprechende Angaben. YAMANOUCHI[1], PICK & YAMANOUCHI[2] injizieren beim Kaninchen das Antiserum ebenfalls präventiv, 24—48 Stunden später das Antigen, allerdings in ganz enormen Dosen und wiederholt. Auch FRIEDBERGER[3], FRIEDBERGER & HARTOCH, FRIEDBERGER & GRÖBER, FRIEDBERGER & MITA, KRAUS, DOERR & SOHMA, SCHÜRER & STRASSMANN hatten mit der gleichen Technik Erfolg, die man gewöhnlich beim Meerschweinchen benützt. FRIEDEMANN[2] dagegen fand, daß die passive Kaninchenanaphylaxie stets am deutlichsten war, wenn Antigen und Antikörper gemischt injiziert wurden; es genügen dann für 900—1200 g Körpergewicht 2,0 ccm Antiserum und 0,025 Antigenserum, um Exitus, 0,0025 Antigen, um schwere Symptome auszulösen. Erfolgte aber die Antiseruminjektion präventiv, 24 Stunden vor dem Antigen, dann war von Krankheitserscheinungen meist nichts zu bemerken. Nach den neueren Untersuchungen von SCOTT[2] und BRIOT[2] scheinen die Angaben von FRIEDEMANN richtig zu sein, womit ein auffälliger Unterschied zwischen Kaninchen und Meerschweinchen festgestellt wäre. — Bei Hunden sind sehr große Mengen Antiserum nötig, um passiv zu anaphylaktisieren, Dosen von 20 bis 100 ccm resp. von mehreren Kubikzentimetern pro kg Körpergewicht (RICHET[13, 15, 18, 19, 30], BIEDL & KRAUS[9], MANWARING[1]); die präventive Injektion des Immunserums dürfte der wirksamere Modus sein.

Der erste Akt, die Darstellung des anaphylaktischen Antikörpers, gelingt am besten am Kaninchen, und zwar nach den für die Gewinnung von Präzipitinen bewährten Immunisierungsschemen.

Besonders hochwertige Sera wurden in eigenen Versuchen erzielt bei folgender Methode: Kaninchen von 2000—3000 g erhielten am 1., 4. und 7. Tag je 2,0 artfremdes Serum intravenös, am 13. oder 14. Tage Probeaderlaß; war das passive Präparierungsvermögen gering, so wurde eine Pause von weiteren 2—3 Wochen eingeschaltet, nochmals 1,0 intravenös gegeben und der eigentliche Aderlaß 4 bis 7 Tage später ausgeführt.

Die Antikörpergewinnung beim Meerschweinchen erfolgt nach J. L. BURKHARDT am besten durch dreimalige intraperitoneale Antigeninjektion in Abständen von je 7 Tagen, wobei kleine Mengen artfremdes Serum (0,01—0,05 ccm) denselben Effekt zu haben scheinen wie große (1,0 ccm); am 8. Tag nach der letzten Injektion wird entblutet. Immunisierung durch eine einzige oder zu oft wiederholte Antigeninjektionen, ferner intravenöse Einspritzungen liefern Sera von geringem Antikörpergehalt (J. L. BURKHARDT, DOERR & MOLDOVAN[1], ARMIT, ANDERSON & FROST). So hohe Werte wie bei Kaninchen lassen sich überhaupt nicht erzielen (DOERR, ANDERSON & FROST); da man ferner von Meerschweinchen nur geringe Serumquantitäten erhält, welche feinere Abstufungen oder Wiederholungen der Versuche nicht gestatten, da diese Tiere schließlich wiederholte, auch intraperitoneale Antigeninjektionen sehr schlecht vertragen, so kann als vorteilhafteste Kombination für das passive Experiment nur die von DOERR und seinen Mitarbeitern empfohlene heterologe Uebertragung bezeichnet werden: Antikörpergewinnung am Kaninchen, anaphylaktischer Versuch am Meerschweinchen.

Quantitative Bestimmung des Antikörpers.

Um die Menge des anaphylaktischen Antikörpers in einem Immun-(Antieiweiß-)Serum zu messen, haben DOERR & RUSS[2] folgende drei Methoden vorgeschlagen:

1. Man injiziert einer Reihe von Meerschweinchen (250 g) je 1,0 ccm des betreffenden Antiserums intraperitoneal und nach 24

Stunden fallende Antigendosen intravenös. Die kleinste Antigenmenge, welche noch akuten Exitus hervorruft (Dosis letalis minima) oder deutliche Krankheitssymptome erzeugt (kleinste krankmachende Dosis) oder typischen Temperatursturz nach H. Pfeiffer auslöst, gibt das Maß für den Gehalt an anaphylaktischem Antikörper.

2. Man injiziert fallende Mengen (2,0, 1,0, 0,5, 0,3, 0,1 ccm) Antiserum intraperitoneal und prüft mit einer konstanten, etwas massiveren Antigendosis (0,2 ccm artfremdes Serum) nach 24 Stunden intravenös.

3. Man versetzt gleiche Dosen (1,0 ccm) Immunserum in vitro mit steigenden Antigenmengen und präpariert eine Serie von Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion der Gemische. Nach 24 Stunden prüft man den Grad der Anaphylaxie durch eine größere, jedenfalls ausreichende Antigendosis intravenös. Hierbei erfährt der Reaktionskörper durch das in vitro zugesetzte Antigen eine präventive Absättigung, die bei kleinen Dosen nur partiell ist, so daß die Tiere bei der Probe noch reagieren; von einer bestimmten Antigenmenge an ist aber die Absättigung komplett, die Tiere zeigen keine Erscheinungen mehr, weil sie keinen freien Antikörper erhalten haben und man kann diese zur totalen Bindung eben ausreichende Antigenquantität als Maßstab für die in 1,0 ccm Immunserum enthaltene Antikörpermenge verwenden (vgl. hierzu den Absatz über passive Antianaphylaxie auf S. 1082).

Als Einheit bezeichnen Doerr & Russ[2] ein Serum, von dem 1,0 ccm intraperitoneal injiziert ein Meerschweinchen von 250 g so empfindlich macht, daß 0,2 ccm des betreffenden Serumantigens, nach 24 Stunden intravenös injiziert, gerade noch akuten Tod hervorruft. Im Verhältnis zu diesem „einfachen" Immunserum wäre dann ein zweifaches so beschaffen, daß mit einem Kubikzentimeter vorbehandelte Meerschweinchen schon auf 0,1 ccm Antigen akut eingehen, ein hundertfaches würde so sensibilisieren, daß schon 0,002 Antigen akuten Tod bedingen.

Die wirksamsten Kaninchensera sensibilisierten passiv Meerschweinchen für 0,005 ccm artfremden Serumantigens tödlich; nach der 2. Methode bestimmt, vermochte noch 0,01—0,02 ccm Immunserum gegen eine größere Antigendosis zu präparieren. — Vom Meerschweinchen präparierten die höchstwertigen Antihammelsera, die Burkhardt gewann, in Mengen von 0,5 ccm passiv tödlich gegen 0,1 ccm Hammelserum intravenös. Die kleinste Dosis Meerschweinchenimmunserum, die gegen eine massive Antigeninjektion passiv anaphylaktisch machte, betrug 0,05 ccm. In der Regel, besonders nach einer einzigen Antigeninjektion, präparieren Meerschweinchenimmunsera normale Tiere derselben Art weit schwächer; 1—2 ccm sind häufig unwirksam und man braucht zur Erzielung passiver homologer Ueberempfindlichkeit gewöhnlich 3 ccm (Anderson & Frost).

Derartige Auswertungen liefern natürlich nur dann glatte Resultate, wenn man die bei messenden Reihenexperimenten am Tiere notwendigen Kautelen berücksichtigt, ein gleichmäßiges Meerschweinchenmaterial benützt und sich nicht mit wenigen, zu weit auseinanderliegenden Dosen begnügt. Kleine Differenzen sind hier immer möglich, ebenso wie bei der Auswertung anderer Antikörper in vivo und müssen durch die Zahl der Einzelversuche kompensiert werden. Ferner gelten die erhaltenen Ziffern natürlich nur als Vergleichswerte innerhalb von Versuchsserien mit demselben Antigen; die Antikörper verschiedener Antigene lassen sich wegen des differenten Eiweißgehaltes der letzteren, der den

Ausfall der Probe bestimmt, nur schwer miteinander vergleichen. Auch bei Verwendung eines scheinbar gleichen Antigens sind ungleichmäßige Wirkungen möglich, wenn man nicht etwa kristallisiertes, trockenes Eieralbumin, Edestin oder dergl. verwendet; so wechselt der Gehalt des Blutserums an Globulin bei derselben Tierspecies, lange gelagerte Sera sind angeblich weniger wirksam als frische, und manche Sera (Rinderserum z. B.) haben im aktiven Zustand eine primäre Eigenwirkung, die ihnen im inaktiven Zustand fehlt. Nach H. PFEIFFER[14] kommt diese „primäre Toxizität" gewisser komplementhaltiger Sera bei der Auslösung des anaphylaktischen Shocks vom Peritoneum nicht in Betracht; bei intravenöser Probe mit großen Dosen kann sie aber erhebliche Fehlerquellen involvieren, und sollte man daher solche Sera im inaktivierten Zustande benützen. Auch ganz frische Sera sind als shockauslösende Antigene zu meiden (MOLDOVAN s. S. 1115).

Einzelne Meerschweinchen (ca. 4 Proz.) werden trotz intraperitonealer Einspritzung des Immunserums innerhalb des gewohnten Termines von 24 Stunden nicht passiv anaphylaktisch, sondern verhalten sich bei der Probe wie normale (DOERR & RUSS[2]). FRIEDBERGER konnte diese Beobachtung, die nur auf ungleichmäßiger Resorption vom Peritoneum aus beruhen kann, nicht bestätigen. MANWARING[1] sah bei den allerdings überhaupt sehr ungleichmäßig reagierenden Hunden das Ausbleiben passiver Anaphylaxie trotz intravenöser Infusion des Immunserums.

Während DOERR und seine Mitarbeiter, sowie auch viele spätere Autoren mit den angeführten Maßmethoden das Auslangen fanden und brauchbare Vergleichswerte erzielten, die aber aus den erörterten Gründen nicht die Bedeutung absoluter, an einer Standardeinheit meßbarer Zahlen besitzen können, meint BURKHARDT, daß der Vergleich zweier Antieiweißsera durch Vorbehandlung mit einem konstanten präparierenden Volum Antiserum und Austitrieren der tödlichen Antigenmenge bei der Probe rein willkürlich sei. Er beobachtete, daß von zwei Meerschweinchenimmunsera — A und B — A das stärkere sein konnte, wenn man die Tiere mit großen Dosen Immunserum (0,5—1,0) vorbehandelte, daß dagegen B besser wirkte, wenn man kleine Dosen (0,1—0,2 ccm) zur passiven Präparierung benützte. Auch konnte das Serum ein und desselben Immunmeerschweinchens in verschiedenen Intervallen nach der letzten Antigeninjektion entnommen, die gleiche Uebertragungsfähigkeit in großen Dosen vom 4. bis zum 14. Tage behalten, während die präparierende Kraft kleiner Dosen sank. Diese Verhältnisse begreifen sich aber vollkommen aus den Reaktionsgesetzen der Kolloide; wertet man 2 Präzipitine einmal in hohen, ein anderes Mal in niedrigen Quanten mit gleichen Antigenverdünnungen aus, so kann ebenfalls der von BURKHARDT beschriebene Fall eintreten. Die Schwierigkeit wird aber umgangen, wenn man stets 1,0 ccm Immunserum zur passiven Anaphylaktisierung wählt, wie eben DOERR vorschlug; arbiträr sind alle Messungen von Immunkörpern und lassen sich auch gar nicht anders realisieren, als daß man das Antigen bei konstantem Antikörper variiert oder umgekehrt. — ARMIT hält nach Versuchen mit kristallisiertem Ovalbumin die zweite der von DOERR & RUSS vorgeschlagenen Methoden nur geeignet für ganz rohe Abschätzungen; er nahm die Probe aber nicht intravenös, sondern intraperitoneal vor, wo die ungleichmäßige Resorption mitspielt.

Die Erklärung, welche FRIEDBERGER[18] für die von BURCKHARDT beschriebenen Unstimmigkeiten gibt, besteht darin, daß die Immunsera einen variablen Rest von Antigen, der von der letzten Injektion des Serumspenders stammt, enthalten sollen, der die Wirkung des bei der Probe nachgespritzten Antigens verstärkt. Diese Theorie ist nach den Ergebnissen von DOERR & RUSS, ANDERSON & FROST, DOERR & WEINFURTER nicht haltbar.

Zeitlicher Ablauf der Produktion des anaphylaktischen Antikörpers.

Das Erscheinen und Verschwinden des anaphylaktischen Antikörpers folgt beim Kaninchen denselben Gesetzen wie die Bildung anderer Immunstoffe, besonders der Präzipitine (Weil-Hallé & Lémaire[3], Doerr & Russ[4]). Nach einmaliger intravenöser Injektion von 5,0 ccm artfremden Serums treten am 10. Tage geringe Mengen Antikörper auf, die am 20. Tage wieder abnehmen und bald verschwinden; bei wiederholt vorbehandelten (allergischen) Kaninchen entstehen schon nach 1,0 ccm Antigen Antikörper, sie erscheinen rascher, sind bereits am 4. Tage in enormer Menge vorhanden, halten sich bis zum 10. Tage auf dieser Höhe, fallen vom 15. Tage an ab und sind am 30. Tage fast völlig geschwunden (Doerr & Russ).

Beim Meerschweinchen stoßen wir im allgemeinen auf analoge Verhältnisse. Nach einer einmaligen Antigeninjektion erscheinen die Antikörper um den 10. Tag und zwar — wie schon erwähnt — in der Regel nur in unerheblichen Mengen, so daß 3,0 (Anderson & Frost), nach Friedberger & Burkhardt 1,5—2,5 ccm ihres Serums nötig sind, um normale Tiere passiv zu präparieren; sie halten sich etwa bis zum 30. Tage, vielleicht auch etwas länger (Anderson & Frost).

Entgegen einer früheren Angabe von Otto[2] koinzidiert beim Meerschweinchen das Auftreten der Antikörper im Blute mit jenem Moment, wo das Tier bereits aktiv anaphylaktisch ist; im präanaphylaktischen Stadium sind sie nicht nachweisbar (Friedberger & Burkhardt). Wiederholt (mit 0,05 bis 0,5 ccm artfremden Serums) intraperitoneal vorbehandelte Meerschweinchen bilden größere Quantitäten Antikörper, wenn auch niemals soviel wie Kaninchen (Anderson und Frost); derselbe ist schon am 4. Tage nach der letzten Antigeninjektion vollentwickelt und hält sich bis zum 14. Tage auf ziemlicher Höhe (J. L. Burkhardt).

Während der letzten Stadien eines anaphylaktischen Shocks (erzielt durch intraperitoneale Reinjektion von ein oder mehreren Kubikzentimetern Serum) und einige Zeit nachher ist das Blut aktiv präparierter Meerschweinchen frei von Antikörper; dasselbe zeigt sich aber schon am 17. Tage, wo das Tier selbst noch antianaphylaktisch ist, und kann sehr lange trotz fortbestehender Unempfindlichkeit nachweisbar sein, nach Anderson & Frost sogar 450 Tage.

Beim Meerschweinchen (vielleicht auch bei anderen Tieren und sicher auch beim Menschen) überdauert der aktiv anaphylaktische Zustand — wenigstens nach einmaliger Antigeninjektion — beträchtlich die Existenz des freien Antikörpers in der Blutbahn, was ja aus den angeführten Daten ohne weiteres hervorgeht.

Manche Autoren nehmen an, daß es sich hier um Antikörper handelt, die im Zellverbande blieben, nicht zur Abstoßung ins Blutplasma gelangten, um die „sessilen Rezeptoren“ von Kretz, deren Vorhandensein trotz fehlenden Serumantikörpers Ueberempfindlichkeit bedingt (Citron[1], Pappenheim, Anderson & Frost, frühere Ansicht von Friedberger[1]). Ueber diese Theorie und ihre Begründung resp. Widerlegung für das Gebiet der Eiweißallergie vgl. den folgenden Abschnitt. Bei Beurteilung dieser Erscheinung wird man übrigens nicht außer acht lassen, daß man den Serumantikörper an einem sehr kleinen Blutquantum bestimmt, nie an der Gesamtblutmenge des Tieres, von den anderen Körperflüssigkeiten ganz abgesehen; nichtsdestoweniger dürfte man kaum umhin können, für solche Fälle eine celluläre Ursache der Ueberempfindlichkeit zuzulassen.

Aktiv präparierte Tiere und Menschen reagieren nach dem Schwunde des freien Antikörpers im Blute nicht immer typisch anaphylaktisch d. h. mit Symptomen, welche sich sofort nach der Antigenzufuhr einstellen. Oft drückt sich die Allergie nur dadurch aus, daß eine Art „Serumkrankheit“ mit verkürzter, 1—2-tägiger Inkubation, eine „beschleunigte Reaktion“ eintritt; sie be-

ruht darauf, daß die antikörperproduzierenden Zellen, wenn sie ihre Tätigkeit einstellen, nicht zur Norm zurückkehren, sondern die Fähigkeit behalten, auf neue homologe Antigenreize mit einer viel rascher einsetzenden und viel intensiveren Neubildung zu antworten als normale Elemente (v. DUNGERN). Diese neu produzierten Antikörper stoßen auf Antigenreste und so entstehen hyperergische Phänomene.

Beim Menschen haben diese „beschleunigte Reaktion" v. PIRQUET & SCHICK[3] nach Seruminjektionen und Revaccinationen beobachtet. Sie kommt aber auch bei Tieren vor, besonders bei Eiweißkaninchen, die häufig 1—2 Tage nach der letzten Antigenzufuhr erkranken und verenden. — Die „beschleunigte" kann sich beim Menschen mit einer „sofortigen" Reaktion kombinieren, wenn für letztere noch freier Antikörper von der letzten Antigeninjektion her vorhanden ist, was eine „Doppelreaktion" ergibt (v. PIRQUET & SCHICK, v. PIRQUET[10, 11]).

Die Existenz freien Antikörpers im Serum eines Tieres ist nicht unbedingt mit Ueberempfindlichkeit verbunden. Es gibt Fälle, in denen das Blut aktiv oder passiv präparierter Tiere andere normale anaphylaktisch macht, ohne daß sie selbst auf Antigen hyperergisch reagieren. Befriedigende Erklärungen hierfür konnten bisher nicht gegeben werden (vgl. S. 1087).

Die Dauer des passiv anaphylaktischen Zustandes ist noch nicht genau ermittelt: OTTO[2] konnte ihn noch 13, GAY & SOUTHARD, ANDERSON & FROST 15 Tage nach der Injektion des passiv präparierenden Serums nachweisen, WEIL-HALLÉ & LÉMAIRE, BRAUN sowie OTTO[2] (in seinen Vererbungsversuchen) sogar nach mehreren Wochen. Homologe passive Anaphylaxie dürfte wegen der Eliminationsverhältnisse der am Eiweiß des Immunserums haftenden Antikörper länger fortbestehen als heterologe (OTTO[2]).

Bildungsstätten des anaphylaktischen Antikörpers.

Um diese Frage beantworten zu können, benützt man meist ein bekanntes Versuchsschema (PFEIFFER & MARX): man injiziert einer Reihe von Tieren gleicher Art ein einziges Mal Eiweißantigen, tötet dieselben nach verschiedenen Intervallen und prüft, ob man nicht mit den Extrakten oder Emulsionen bestimmter Organe normale Meerschweinchen passiv anaphylaktisieren kann. Man sucht also den Gehalt der Gewebe an anaphylaktischem Antikörper nachzuweisen und muß daher auf irgendeine Weise die Antikörper des im Gewebe vorhandenen Blutes ausschalten; das geschieht entweder so, daß man die Organspender zu einer Zeit tötet, wo das Blut noch unwirksam ist, oder daß man die Organe möglichst sorgfältig von anhaftendem Blute befreit. Derartige Versuche erscheinen natürlich auch geeignet, über die Existenz der „sessilen Rezeptoren" Aufschlüsse zu bieten, die ja nichts anderes sind als Antikörper der Gewebe.

Es zeigte sich nun unerwarteterweise, daß fast alle Uebertragungen der Anaphylaxie mit Organen (Milz, Leber, Niere, Gehirn, Erythrocyten) mißlangen. Nur im präanaphylaktischen Stadium sollen nach einer Angabe konstante Erfolge zu erzielen sein.

WASSERMANN & LEUCHS fanden im Knochenmark von Kaninchen und Meerschweinchen bisweilen schon am 5. bis 6. Tag anaphylaktischen Antikörper, während das Serum passiv noch nicht präparierte. Nach weiteren 1 bis 2 Tagen gelang die Uebertragung der Ueberempfindlichkeit mit Knochenmark konstant, auch wenn dasselbe durch Waschen von Serumresten tunlichst befreit war; doch war um diese Zeit das Blut bereits antikörperhaltig.

War die Ueberempfindlichkeit jedoch entwickelt, so konnte man meist weder mit Kaninchen- noch Meerschweinchenorganen Meerschweinchen passiv anaphylaktisch machen (Braun[1], Doerr & Moldovan[1], Anderson & Frost, Friedberger & Castelli, Busson & Kirschbaum); ja es geht mit fortschreitender Entwickelung des hypersensiblen Zustandes auch die passiv präparierende Kraft des Knochenmarkes wieder verloren (Wassermann & Leuchs).

Eine Uebertragung der Serumanaphylaxie durch die Leukocyten eines überempfindlichen Meerschweinchens auf ein normales glückte Doerr & Moldovan[1] nur in einem Falle, in welchem allerdings das Serum in weit größerer Menge nicht präparierte.

Richet[30] erhielt wiederholt passive Anaphylaxie mit dem Gehirn von Hunden, die gegen Krepitin überempfindlich waren, auch wenn das Serum frei von Antikörper war; er verlegt daher die Entstehung des letzteren in das Zentralnervensystem, eine Ansicht, der auch Achard & Flandin, sowie Belin beipflichten. Nach diesen Autoren bildet sich übrigens zunächst eine Vorstufe des Antikörpers (Protoxogénine), die als solche nicht reaktionsfähig ist, sondern erst allmählich in den eigentlichen Antikörper umgesetzt wird. Abelous & Bardier glauben, daß das, was man anaphylaktischen Antikörper nennt, durch Degeneration und Autolyse der Hirnsubstanz entsteht, welche durch die erste Antigeninjektion ausgelöst werden; normale Kaninchen reagierten nämlich wie überempfindliche, wenn man ihnen vorher durch Chamberlandkerzen filtrierte Extrakte aus normaler, autolysierter Hirnsubstanz intravenös injiziert hatte, während sich Auszüge aus nicht autolysiertem Gehirn, aus autolysierten Muskeln oder Leber als unwirksam erwiesen.

Nach L. Müller werden Komplement und normale cytolytische Ambozeptoren in der Leber erzeugt, da sie sofort verschwinden, wenn man dieses Organ aus der Zirkulation ausschaltet, während die Elimination aller anderen Baucheingeweide ohne Einfluß bleibt; Schilddrüsenpräparate wirken reizend auf die Leber und steigern die Bildung von Komplement und Ambozeptor. Diese Erfahrung im Zusammenhang mit den Versuchen von Manwaring[1,2] und Nolf über die Rolle der Leber beim anaphylaktischen Shock und bei der Peptonvergiftung, sowie mit den Beobachtungen von Hoffmann über Koinzidenz von Hyperthyreoidie und Idiosynkrasie gegen Polleneiweiß lassen die Leber auch als Produktionsstätte anaphylaktischer Immunambozeptoren möglich erscheinen und an eine Beeinflussung durch die innere Sekretion der Schilddrüse denken.

Busson und Kirschbaum lassen die anaphylaktischen Antikörper in der Gefäßwand, speziell in den Endothelien entstehen, die ja nach Kraus & Schiffmann auch die Präzipitinbildung besorgen sollen; sie können aber nur den negativen Beweis der mißlungenen Organübertragungen als Stütze anführen.

Die Darstellung „anaphylaktischer Gifte“ in vitro durch Behandlung von Antigenen mit Organextrakten überempfindlicher Meerschweinchen (Vaughan, Vaughan jun. und Wright) kann schon deshalb weder für die Frage der Bildungsstätte noch für den Antikörpergehalt der Gewebe verwendet werden, weil das Serum der hypersensiblen Tiere dieselbe Wirkung hatte wie Organextrakte und letztere nicht aus völlig blutfreiem Material gewonnen wurden.

Im allgemeinen hat es also den Anschein, als ob hauptsächlich die lymphoïden Organe auf den Immunisierungsreiz der Anaphylaktogene antworten würden*). Vielleicht verhalten sich aber die Dinge hier so wie bei anderen Antigenen (Pfeiffer & Marx, Wassermann, v. Dungern, Deutsch), indem alle Gewebe die Immunkörper-

*) Diese Vermutung konnte v. Heinrich bestätigen (mündliche Mitteilung über eine im Druck befindliche Arbeit). Er sensibilisierte Meerschweinchen und exponierte dieselben eine Stunde lang Röntgenstrahlen; die Tiere bekamen eine Erythemdosis = 3 Kalom. Nach Ablauf der Inkubation vertrugen sie 2—6mal soviel Antigen als gleich präparierte, nicht bestrahlte Kontrollen. Die Abschwächung des Shocks war am deutlichsten, wenn die Meerschweinchen gleich nach der sensibilisierenden Injektion bestrahlt wurden, kam aber in gewissem Grade auch noch zum Ausdruck, wenn zwischen Präparierung und Bestrahlung ein längeres Intervall lag; Bestrahlung knapp vor der Reinjektion hatte hin-

produktion übernehmen können, wenn sie mit dem injizierten Antigen in direkten Kontakt kommen. Damit stehen die negativen Resultate der Versuche mit Organen nur in scheinbarem Widerspruche; nimmt man an, daß sich die Antikörper der Gewebe, die sogenannten „sessilen Rezeptoren", von den freien Antikörpern des Serums dadurch unterscheiden, daß sie in engerem Verbande mit dem Zellprotoplasma stehen, so muß man auch zugeben, daß eine Abstoßung derselben in funktionstüchtigem, selbständigem Zustande vielleicht nur durch den Zellstoffwechsel, nicht aber durch bloße Zertrümmerung oder Auflösung der Gewebe ermöglicht wird (Anderson & Frost).

Es existiert jedoch eine Versuchsanordnung, gegen welche dieser Einwand nicht erhoben werden kann und deren Wesen darin besteht, daß man die von Blut befreiten Organe nicht zertrümmert, extrahiert oder autolysiert, sondern aseptisch in normale Tiere, am besten Meerschweinchen, einheilen läßt. Friedberger & Girgolaff, später auch Girgolaff sensibilisierten Meerschweinchen und Kaninchen mit Hammelserum und zwar, was nicht irrelevant ist, mit hohen Dosen (1—7 ccm) intravenös; 14 Tage später wurden die Tiere durch Entbluten getötet, ihre Gefäße mit physiologischer Lösung durchgespült und die verschiedenen Organe in die Bauchhöhle normaler Meerschweinchen eingepflanzt. Nur im Falle einer reaktionslosen Einheilung der verpflanzten Organe wurden diese Meerschweinchen so weit anaphylaktisch, daß sie auf hohe Dosen intravenös injizierten Hammelserums (1,0—1,5 ccm) mit Symptomen oder akutem Exitus reagierten; die Ueberempfindlichkeit stellte sich nicht sofort nach der Implantation, sondern erst nach 8—10 Tagen ein und war auch dann nachweisbar, wenn man das eingeheilte Organ knapp vor der Probe wieder entfernte. Um eine passive Uebertragung fertiger Antikörper konnte es sich in Anbetracht der Inkubation nicht handeln; Friedberger meint, daß das im Organspender vom Antigenreiz getroffene Organ an seinem neuen Standort weiter Antikörper sezerniert. Eine dritte Möglichkeit bestünde darin, daß das Organ zur Zeit seiner Entnahme noch Antigenspuren enthält, welche das Tier, dem es implantiert wird, einfach aktiv präparieren. Friedberger & Girgolaff stellen das allerdings in Abrede. Girgolaff tötete nämlich Kaninchen 3 Stunden und 14 Tage nach intravenöser Injektion von 3 Oesen Vibrio Metschnikoff und sah, daß die Implantation ihrer Organe bei normalen Kaninchen nur im zweiten Falle Agglutininproduktion hervorrief; wären Antigenreste im Spiel, so hätte das Verhältnis gerade umgekehrt sein müssen. Derartige Kontrollversuche mit Organübertragung kurze Zeit nach Injektion von S e r u m a n t i g e n wurden jedoch nicht angestellt (mit Bakterien übrigens auch nur ein einziger), und es bleibt auffällig, warum den Organspendern 1000—10 000 sensibilisierende Dosen Serumantigen injiziert werden müssen, warum die Latenzperiode bei den implantierten Tieren mit der Inkubation der aktiven Anaphylaxie so genau übereinstimmt u. dgl. m. Allerdings ist zuzugeben, daß das Intervall zwischen Antigeninjektion und Entnahme der Organe ziemlich lange war; im Blute würde man aber nach einer solchen Zeit noch immer zur Sensibilisierung ausreichende Antigenspuren antreffen können. Wie lange sich das Antigen in den Organen hält d. h. ob die Organe Eiweißantigene festhalten, wenn sie aus dem Blute verschwunden sind, ist strittig. Nach Luckhardt & Becht bindet gerade die Milz, die sich auch für die Uebertragungen von Friedberger & Girgolaff optimal eignete, sehr stark Eiweißantigen; sie injizierten einem Hunde Ziegen- oder Rattenblut, entfernten die Milz, emulgierten sie und spritzten die E m u l s i o n einem normalen Hund intraperitoneal ein, worauf Antikörperbildung eintrat. D i e E i n s p r i t z u n g v o n H e r z m u s k e l, L e b e r, L y m p h d r ü s e n e r g a b k e i n R e s u l t a t. Vaughan, Cumming & Mc Glumphy injizierten Kaninchen intravenös Eiereiweiß und konnten mit den Organextrakten gegen Eiereiweiß noch

---

gegen gar keinen Einfluß. Mit dem Serum präparierter und bestrahlter Tiere ließ sich bei normalen keine passive Anaphylaxie erzeugen; der Grund, warum die Röntgenstrahlen die Entwickelung der Ueberempfindlichkeit hemmen, liegt somit in einer mangelhaften Produktion von Antikörper, und diese wird wieder verursacht durch die Schädigung der lymphoiden Organe, auf welche die Röntgenstrahlen elektiv einwirken. Es ist von Interesse, daß nach Benjamin & Sluka auch die Präzipitinbildung beim Kaninchen durch Röntgenlicht antagonistisch beeinflußt wird. —

aktiv präparieren, wenn das artfremde Protein schon aus der Zirkulation verschwunden war; Pearce benützte ähnliche Versuchsanordnungen und kam zu dem entgegengesetzten Resultat, daß die Gewebe kein Eiweißantigen festhalten, da gewaschene Organe schlechter präparieren als ungewaschene oder als entsprechende Mengen Blut.

Die Implantationsversuche von Friedberger & Girgolaff geben also infolge ihrer zweifelhaften Deutung*) auf die Frage nach der Bildungsstätte der anaphylaktischen Antikörper keine sichere Auskunft. Ebenso wenig sprechen sie gegen das Vorhandensein „sessiler Rezeptoren“, das Friedberger leugnet, weil die durch Implantation anaphylaktisch gewordenen Meerschweinchen auf die Probe auch dann reagieren, wenn man kurz vorher das eingeheilte Organ entfernt.

Es unterliegt übrigens kaum einem Zweifel, daß es eine von der humoralen verschiedene Eiweißanaphylaxie gibt, die sich an der isolierten Zelle oder am isolierten Gewebe äußert und daher eine histogene (zelluläre) Ursache haben muß; ob man sich letztere in Ermangelung eines besseren Ersatzes unter dem Bilde der „sessilen Rezeptoren“ vorstellen will, bleibt natürlich dem Abstraktionsvermögen des Einzelnen überlassen.

Die Beobachtungen von W. H. Schultz am ausgeschnittenen glatten Muskel, von Yamanouchi und Kling an peripheren Nerven, von Cesaris-Demel, Launoy u. a. am exzidierten Herzen beweisen, daß bei anaphylaktischen Tieren die Zelle selbst eine spezifische Proteinüberempfindlichkeit besitzt.

Bloch & Massini implantierten auf ein Ulcus cruris je ein Stückchen körpereigene Haut und eines, welches von einem gegen Trichophytie überempfindlichen Individuum stammte; letzteres reagierte nach der Einheilung auf Trichophytonimpfung noch immer hyperergisch. Diese letztere Erscheinung braucht übrigens nicht auf einem Vorhandensein spezifischer Antikörper im Transplantat zu beruhen, da ein ähnliches Verhalten auch überpflanzte Hautstücke von Idiosynkrasischen z. B. gegen Jodoform zeigen.

Hereditäre Anaphylaxie.

Eine besondere Form der passiven Anaphylaxie ist die Uebertragung derselben durch Vererbung. Sie wurde von Rosenau & Anderson[6], Gay & Southard, Otto[2], Lewis, Schenk[2], Belin[1], Mori[2] für Pferdeserum, von Vaughan & Wheeler für Hühnereiweiß, von Krause[3] für Tuberkuloproteine studiert.

Als Versuchstier diente stets das Meerschweinchen. Die Vererbung beruht offenbar auf dem Uebergange des anaphylaktischen Antikörpers aus dem mütterlichen in den kindlichen Organismus, erfolgt also auf placentarem Wege; die Anaphylaxie wird daher nur vom Weibchen, nicht aber vom Männchen auf die Nachkommenschaft übertragen. Nur Schenk nimmt eine germinative Vererbung durch das Sperma der Männchen an, doch sind seine Versuche nicht beweisend. Durch die Milch kann Eiweißallergie gleichfalls nicht übertragen werden. Für die Vererbung ist es nicht gleichgültig, ob die Mutter vor oder nach der Konzeption (in der Gestationsperiode) sensibilisiert wird; nach Mori wirkt die subkutane Präparierung in der mittleren Schwangerschaftsphase optimal. Die ererbte Anaphylaxie ist von kurzer Dauer, was für ihren passiven Charakter zeugt; bei 20-tägigen Jungen konnte Otto, durch Antigeninjektion Exitus, bei 44 Tage alten nur Krankheitserscheinungen, bei 72 Tage alten überhaupt keine deutliche Reaktion bekommen. Nach Lewis verschwindet die ererbte Ueberempfind-

---

*) Durch Röntgenbestrahlung der isolierten Organe, speziell der Milz vor der Implantation ließe sich vielleicht eine Entscheidung herbeiführen. Käme die Anaphylaxie ungehindert zustande, so würde eine aktive Präparierung durch Antigenreste vorliegen; im gegenteiligen Falle wäre die Erklärung von Friedberger die richtige.

lichkeit noch schneller und bietet auch bei Jungen desselben Wurfes ein sehr wechselndes Verhalten.

Die Eigenschaften des anaphylaktischen Antikörpers und seine Beziehungen zu anderen Eiweißantikörpern.

Der anaphylaktische Antikörper verträgt das Erwärmen auf 56° C, in welcher Hinsicht er den Präzipitinen und Ambozeptoren gleicht, und büßt seine Wirksamkeit auch bei längerem Aufbewahren nicht ein (Otto[2], Pick & Yamanouchi[2], Burkhardt, Anderson & Frost).

Von theoretischer Bedeutung ist das Verhältnis desselben zu den anderen Antikörpern artfremden Eiweißes (den Präzipitinen und komplementablenkenden Ambozeptoren für gelöste, den Cytolysinen für zellige Eiweißantigene).

Fassen wir wieder den Fall der gelösten Eiweißantigene zunächst ins Auge, so sind hier drei Antikörperwirkungen bekannt: der anaphylaktische Reaktionskörper, das Präzipitin und der komplementablenkende Ambozeptor. Friedberger[1] ist nun bei kritischer Sichtung des bereits vorliegenden Tatsachenmaterials zuerst dafür eingetreten, den anaphylaktischen Reaktionskörper mit dem Präzipitin zu identifizieren. Doerr & Russ[2] konnten unabhängig davon bei einer großen Reihe von Immunsera vom Kaninchen zeigen, daß in quantitativer Hinsicht ein auffallender Parallelismus zwischen Präzipitingehalt und passiver Präparierfähigkeit besteht, der sich zahlenmäßig nachweisen ließ. Allerdings beschrieben Doerr & Russ[2] auch Antieiweißsera, die zwar passive Anaphylaxie hervorriefen, aber scheinbar kein Präzipitin enthielten. Das ist aber nur dann der Fall, wenn man das Vorhandensein des letzteren nach der Uhlenhuthschen Methode bestimmt, indem man fallende Antigenmengen mit je 0,1 Immunserum versetzt, während man im passiv anaphylaktischen Versuch ein oder mehrere Kubikzentimeter Serum auf ihr passives Uebertragungsvermögen prüft. Bringt man in vitro dieselben Mengen Antigen und Immunserum zur Reaktion wie im Tierkörper, so kann man sich leicht überzeugen, daß auch solche Sera Präzipitine und zwar entsprechend der Menge ihres Reaktionskörpers enthalten, ja daß man aus dem Präzipitationsversuch in der Eprouvette den Ausfall des Tierexperimentes mit großer Sicherheit vorauszusagen imstande ist (Doerr & Moldovan[1]). Diese Angaben bestätigten Haendel & Steffenhagen[2], wenn sie auch nicht so glatte Versuchsreihen wie Doerr & Moldovan erzielen konnten (intrakardiale Reinjektion!). Auch bei Kaninchen, die man ein einziges Mal mit 1,0—5,0 ccm artfremden Serums vorbehandelt, stimmen Präzipitin- und Reaktionskörpergehalt untereinander überein und zeigen denselben Parallelismus wie bei wiederholt immunisierten Tieren (Doerr & Russ), gleichgültig an welchem Tage man die Blutentnahme vornimmt. Hintze fand allerdings nur nach einmaliger Dotterinjektion Uebereinstimmung, während nach einmaliger intravenöser Injektion von 5 ccm Pferdeserum der Reaktionskörper am 5., das Präzipitin zwischen dem 7. und 9. Tage nachweisbar wurde; er verwendete indes zu wenig empfindliche Präzipitinnachweise (Uhlenhuth, Hauser-Carnwarth) und vernachlässigte jede nach 20 Minuten auftretende Trübung. — Scott[1] fand bei 30 zu verschiedenen Zeiten untersuchten Eiweißkaninchen,

daß der Grad ihrer aktiven Ueberempfindlichkeit dem Präzipitingehalt ihres Serums proportional war und daß das Präzipitin im anaphylaktischen Shock verbraucht wurde. Nach CRUVEILHIER enthalten Kaninchensera, welche Meerschweinchen passiv gegen Milch präparieren, auch starke Laktopräzipitine. Auch KNOX, MOSS & BROWN geben an, daß Kaninchen, die man mit artfremdem Serum vorbehandelt hat, auf die intrakutane Probe erst und nur dann reagieren, wenn sie Präzipitine gebildet haben.

Wenn man Pferdepräzipitin vom Kaninchen mit sensibilisierten Pneumokokken (d. h. mit solchen, die mit Pneumokokkenimmunserum vom Pferde in Kontakt waren) behandelt, so kann man gleichzeitig mit dem Präzipitin auch den Reaktionskörper durch spezifische Bindung entfernen (BRAUN[1]). — Bestrahlt man Antieiweißsera mit ultraviolettem Licht, so wird ihre präzipitierende und passiv präparierende Funktion mit zunehmender Belichtungsdauer abgeschwächt, und zwar in parallelem Grade, um schließlich zu gleicher Zeit zu verschwinden (DOERR & MOLDOVAN[2], JONESCO-MICHAÏESTI & BARONI, JOUSSET).

Läßt man präzipitable Substanz in vitro mit Präzipitin reagieren und variiert die Proportion der Komponenten, so kann man bekanntlich bei hochwertigen Präzipitinen die präzipitable Substanz bis auf 0,0001, ja 0,00005 reduzieren, ohne den positiven Ausfall der Reaktion aufzuheben; vermindert man aber die Menge des Immunserums, so sieht man, daß 0,01 bereits einen Grenzwert darstellt, selbst für konzentrierteres Antigen. Die passiv anaphylaktischen Experimente am Meerschweinchen (DOERR & RUSS[2], DOERR & MOLDOVAN[1]) zeigen das gleiche Verhalten: zur passiven Vorbehandlung braucht man immer relativ viel Immunserum, selbst von gut präparierenden Seris 0,3 ccm, um den Tod zu erzielen, mindestens aber 0,03—0,01, während als shockauslösende Antigendosis 0,005 ccm artfremdes Serum letal, 0,001 ccm noch krankmachend wirken. Bei der passiven Anaphylaxie der Kaninchen herrschen ebenfalls eigentümliche quantitative Verhältnisse, welche ein vollkommenes Analogon zur Präzipitinreaktion bilden (FRIEDEMANN[2]); sobald nämlich der Niederschlag in vitro bei einseitiger Steigerung der Antigenmenge geringer wird, nehmen auch die Symptome der Anaphylaxie nach Injektion der Gemische kontinuierlich an Heftigkeit ab.

Endlich scheint es von Bedeutung, daß sich gerade jene Tiere, welche die besten Präzipitine liefern, auch zur Gewinnung hochwertiger passiv präparierender Sera am meisten eignen, nämlich die Kaninchen, wie aus den Versuchen von DOERR, FRIEDBERGER, FRIEDEMANN u. v. a. mit Sicherheit hervorgeht.

Hunde sind bekanntlich schlechte Präzipitinbildner (MICHAELIS, DOERR & MOLDOVAN) und geben dementsprechend Antieiweißsera, die wenig Reaktionskörper enthalten d. h. nur in großen Dosen passive Anaphylaxie erzeugen. — Die Angabe, daß Meerschweinchen keine Präzipitine, wohl aber anaphylaktische Reaktionskörper produzieren (KRAUS & NOVOTNY), ist durch FRIEDBERGER & BURKHARDT widerlegt. Schon nach einmaliger Antigeninjektion erhielt FRIEDBERGER Präzipitine, die freilich — wie das ja auch bei Kaninchen unter solchen Umständen der Fall ist — nur schwach waren; durch mehrmalige intravenöse Vorbehandlung konnten aber Präzipitationswerte bis 1:1000, ja 1:10000 erzeugt werden (BURKHARDT). Dementsprechend ist auch die präparierende Kraft der Meerschweinchensera nach einmaliger Vorbehandlung gering, nach wiederholter größer, ganz wie beim Kaninchen. BURKHARDT fand freilich, daß Präzipitingehalt und präparierende Kraft nur dann, allerdings in hohem Grade parallel gehen, wenn man das serumspendende Meerschweinchen 3—5mal intraperitoneal immunisiert hat, daß dagegen die 3malige intravenöse Einspritzung hochwertige Präzipitine und relativ schwach präparierende Fähigkeiten ergab und daß hier auch kein Parallelismus der Sera untereinander zutage trat.

Andere Forscher lehnen im Gegensatze zu den angeführten Ergebnissen jeden Zusammenhang zwischen anaphylaktischem Reaktionskörper und Präzipitin entschieden ab (KRAUS & BIEDL[4], ARMIT, v. DUNGERN & HIRSCHFELD[3] u. a. m.). Den Grund bilden meist Unstimmigkeiten, welche sich bei einzelnen Kaninchensera und bei der Mehrzahl der Antisera vom Meerschweinchen zwischen präparierender und ausflockender Kraft gegenüber dem Antigen herausstellten (KRAUS & NOVOTNÝ, BURKHARDT [s. oben], ARMIT), wobei aber, wie bereits betont, verschiedene Antigen- und Antikörperquanten in vivo und in vitro zur Reaktion gebracht wurden.

Was die Identität der anaphylaktischen Immunstoffe mit den komplementablenkenden Ambozeptoren spezifischer Eiweißkörper anlangt, so hat die Erörterung dieses Themas natürlich nur unter der Voraussetzung einen Sinn, daß man die Verschiedenheit der letzteren von den Präzipitinen für so sicher erwiesen hält, wie NEISSER & SACHS, HAENDEL & STEFFENHAGEN, v. DUNGERN & HIRSCHFELD, WELSH & CHAPMANN etc. — Die Zahl der in dieser Hinsicht vorliegenden Arbeiten ist gering und zeigt, daß passiv anaphylaktisierende Kaninchensera in der Tat mit ihrem Antigen in vitro meist Komplement fixieren. Nach HINTZE erscheinen bei Kaninchen, die eine intravenöse Injektion von Pferdeserum oder Dotter erhielten, komplementbindende und anaphylaktische Antikörper annähernd zur gleichen Zeit (am 5. Tage) und halten sich beide bis zum 14. bis 16. Tage im Blute in gleicher Höhe. ARMIT konstatierte in Versuchen mit Eiereiweiß, daß die passiv übertragende Kraft eines Serums und seine Fähigkeit, Komplement abzulenken, ungefähr parallel gehen. KRAUS & NOVOTNÝ sahen auch hier das Gegenteil. Meerschweinchenimmunserum gibt mit seinem Antigen in vitro nach OTTO, SLEESWIJK, KRAUS & NOVOTNY keine Komplementfixation; DOERR & RUSS, NICOLLE & ABT berichten über positive Resultate, deren Möglichkeit übrigens schon aus der von FRIEDBERGER & BURCKHARDT festgestellten präzipitierenden Kraft der Meerschweinchenantisera hervorgeht.

v. DUNGERN & HIRSCHFELD[4] behandelten ein präzipitierendes Serum mit LUGOLscher Lösung; seine ausflockende Kraft wurde nur wenig abgeschwächt, sein passives Präparierungsvermögen dagegen stark reduziert. Da vitro-Versuche ergeben hatten, daß die Jodierung eines präzipitierenden Serums die präzipitierende Funktion intakt lassen kann, während die komplementbindende abgeschwächt oder aufgehoben ist, so schließen v. DUNGERN & HIRSCHFELD, daß die anaphylaktischen Antikörper Ambozeptorentypus haben müssen. Das schließt natürlich ihre Identität mit den nativen Präzipitinen, wie mehrfach erwähnt, nicht aus.

Es haben sich also im allgemeinen zahlreiche Uebereinstimmungen und in vielen Fällen auffallende quantitative Parallelismen zwischen anaphylaktischen Reaktionskörpern, Präzipitinen und komplementbindenden Ambozeptoren ergeben. Da aber die drei Eigenschaften doch bei einzelnen der zahlreichen untersuchten Sera Differenzen darboten, so zeigt die Majorität der Forscher die Tendenz, drei verschiedene Antikörper des artfremden Eiweißes anzunehmen. Man übersieht dabei, daß Präzipitation, Komplementbindung und anaphylaktisches Experiment *drei* Reaktionen *eines* kolloidalen Antigens mit *einem* kolloidalen Antikörper darstellen können, die sich nur unter sehr verschiedenen Bedingungen vollziehen: sie verlaufen zum Teil im Tierkörper, zum Teil in der Eprouvette, gehen in Mi-

lieus vor sich, in welchen bald Elektrolyten, bald andere Kolloide prävalieren, sie werden mit verschiedenen Mengen der wirksamen Komponenten angestellt, welche das Ergebnis je nach der Reaktion in differenter Weise beeinflussen. Sie hängen in verschiedener Weise ab von der jeweiligen Avidität des Antikörpers und der dadurch bedingten Geschwindigkeit des Reaktionsablaufes, welche für die Anaphylaxie viel maßgebender ist, als für die vitro-Reaktionen, da sich erstere in Minuten, letztere in Stunden vollziehen (Doerr & Moldovan[2]). Ferner ist auch die Beschaffenheit der Eiweißkörper des Immunserums, an welche der Antikörper gekettet ist, nicht irrelevant und für jede Reaktion von anderer Bedeutung, so daß sich z. B. Pferdeantisera vom Kaninchen und Meerschweinchen in ihrer passiv präparierenden Fähigkeit gleich, bei der Präzipitation aber wegen der verschiedenen Stabilität der Eiweißkolloide verschieden verhalten können. Den Ausfall der Reaktion nennen wir endlich bei der Präzipitation positiv, wenn optisch wahrnehmbare Zustandsänderungen der reagierenden Kolloide auftreten, bei der Komplementbindung, wenn ein drittes Kolloid, das Komplement, in die Reaktion eingeht, beim anaphylaktischen Versuch, wenn die Vereinigung der Stoffe stärkere Schädigungen des lebenden Organismus bedingt. So ist es nur natürlich, daß sich auch bei einem identischen Antikörper Differenzen je nach der Art des Nachweises ergeben können; eine absolute Uebereinstimmung der drei Reaktionen wird sich nach den bisherigen Methoden wohl nie erzielen lassen und man mag daher immerhin für praktisch-serologische Zwecke an einem Eiweißantiserum drei Wirkungsarten durch die Namen Präzipitin, Ambozeptor und Reaktionskörper differenzieren. Dadurch wird aber die Wichtigkeit der Annahme nicht tangiert, daß ein Antikörper diese drei Reaktionen liefert (Bordet, Doerr, Römer, Friedberger u. a. m.), und wir sind zu einer solchen Annahme berechtigt, weil diesem Antikörper ein einheitliches, nach Wells & Osborne chemisch rein darstellbares Antigen entspricht, weil die diversen Energien des Antikörpers voneinander keineswegs unabhängig sind, sondern den gleichen Normen der Spezifität, der Resistenz gegen äußere Einflüsse, der Adsorbierbarkeit gehorchen, weil alle die Tendenz der Komplementverankerung aufweisen und schließlich doch eine sehr weitgehende, wenn auch nicht absolute quantitative Abhängigkeit voneinander dokumentieren. Verfolgt man die neueste Entwickelung der Anaphylaxieforschung, so drängt sich die Ueberzeugung von selbst auf, daß gerade der Umstand, daß man in den anaphylaktischen Antigenen und Antikörpern besondere, bisher unbekannte Stoffe oder Funktionen sah, einer richtigen Erfassung der Probleme am meisten hindernd im Wege stand.

Bei den zelligen Antigenen (Spermatozoën, Erythrocyten etc.) sind die anaphylaktischen Reaktionskörper allem Anscheine nach mit den lytischen Ambozeptoren (und den Präzipitinen für Zelleiweiß) wesensgleich.

Dieser schon von Pfeiffer konzipierte, von Weichardt, Wolff-Eisner, Nicolle präziser gefaßte Gedanke erfuhr eine experimentelle Bestätigung durch die Versuche von Friedemann[2] über die Erythrocytenanaphylaxie des Kaninchens. Friedemann zeigte, daß mit Rinderblut wiederholt injizierte Kaninchen nicht nur aktiv anaphylaktisch werden, sondern in ihrem Serum einen spezifischen Reaktionskörper bilden, mit dem sich der Zustand auf normale Kaninchen übertragen ließ. Dieser Reaktionskörper war thermostabil, hielt das In-

aktivieren ohne Abschwächung aus und konnte durch Adsorption mit den homologen Erythrocyten dem Immunserum entzogen werden, alles Eigenschaften hämolytischer Ambozeptoren. Durch Austitrieren der hämolytischen und der passiv anaphylaktisierenden Wirkung verschiedener Antierythrocytensera ergab sich zwischen beiden ein hochgradiger und durchgängiger Parallelismus. — Nachdem sich schon THOMSEN mit der Erythrocytenanaphylaxie des Meerschweinchens beschäftigt hatte, griffen DOERR & MOLDOVAN[1] die Versuche wieder auf und stellten fest, daß sich Meerschweinchen mit einem Hammelhämolysin vom Kaninchen passiv gegen die 24 Stunden später erfolgende Reinjektion von Hammelerythrocyten präparieren lassen. Die Symptome waren typisch anaphylaktische, die Hammelerythrocyten für normale Tiere völlig unschädlich. Noch genauere Experimente verdanken wir PFEIFFER & MITA[1]. Sie machten Meerschweinchen mit einem Rinderhämolysin vom Kaninchen gegen Rindererythrocyten anaphylaktisch; dagegen reagierten die Tiere nicht auf Rinderserum. Das verwendete hämolytische Immunserum löste Rinderblutkörperchen in hohen Verdünnungen, gab mit Rinderhämoglobin Ausflockung, war aber nicht imstande, Rinderserum zu präzipitieren. Demnach bestand im Tiere wie in vitro dieselbe Organspezifität für Erythrocyteneiweiß.

In gleicher Weise sind die bakteriolytischen Ambozeptoren mit den Reaktionskörpern der Bakterienanaphylaxie identisch, die sich nach Vorbehandlung mit Bakterienproteinen bilden (PFEIFFER, WOLFF-EISNER, NICOLLE & POZERSKI u. a.).

Aus der Identität der lytischen Ambozeptoren mit den anaphylaktischen Antikörpern der Zellantigene folgt natürlich durchaus nicht, daß die Anaphylaxiereaktion auf einer Hämo- oder Bakteriolyse oder auf einem Freiwerden präformierter Zellgifte beruht. Daß dies nicht der Fall sein kann, geht schon daraus hervor, daß präparierte Meerschweinchen bei der Probe mit minimalen Erythrocytenmengen in wenigen Sekunden verenden, also zu einer Zeit, wo nachweislich noch gar keine Hämolyse eingetreten ist (DOERR & MOLDOVAN[1]). Es ist übrigens durch die Untersuchungen von EHRLICH & MORGENROTH u. a. sichergestellt, daß Antigen, Antikörper und Komplement schon längst reagiert haben, bevor die Reaktion in der Lyse ihren sichtbaren Ausdruck findet und man muß daher wenigstens die Möglichkeit ins Auge fassen, daß schon die Initialstadien der Antigenantikörperreaktion zur Ursache der anaphylaktischen Erscheinungen werden können, nicht nur die terminalen Phasen. Die Antigenantikörperreaktion braucht dabei nicht direkt zu wirken, indem sie präformierte Gifte der Antigene frei macht, oder neue aus dem Komplex Antigen - Antikörper stammende liefert, sondern indirekt als auslösendes Moment, indem ihr Ablauf im Körper chemisch-physikalische Veränderungen im Blute oder den Zellen nach sich zieht, die pathogen werden (s. S. 1117).

Das Komplement.

Da die passive Uebertragungsmöglichkeit der Anaphylaxie klar beweist, daß die anaphylaktischen Erscheinungen auf einer Antigenantikörperreaktion beruhen oder doch durch eine solche ausgelöst werden, und da so viele Momente für den Ambozeptorcharakter des Antikörpers sprechen, so durfte man von vornherein erwarten, daß noch ein dritter Faktor intervenieren kann: das Komplement.

Schon im Jahre 1906 hatten MICHAELIS und FLEISCHMANN bei mit Eiweiß immunisierten Kaninchen Komplementschwund beobachtet. FRIEDEMANN[2] suchte die essentielle Rolle des Komplementes bei der Erythrocytenanaphylaxie der Kaninchen auf einem besonderen Wege zu erweisen (s. S. 1041) und SCOTT[1]

fand, daß schwere Symptome bei der Serumanaphylaxie dieser Tiere stets von einem Sinken der Komplementmenge im Serum begleitet sind.

Am Meerschweinchen untersuchte zuerst Otto[2] das Verhalten des Komplementes und konnte keine Komplementverarmung nach Eintritt der anaphylaktischen Erscheinungen konstatieren. Dagegen hat Sleeswijk[2] festgestellt, daß die Reinjektion von Antigen (Probe) bei aktiv anaphylaktischen Meerschweinchen von einer Komplementreduktion im Blute gefolgt ist, die nach 5 Minuten noch nicht deutlich ausgesprochen war, sondern erst nach 30 Minuten evident wurde; stirbt das Tier im Shock nach wenigen Minuten, so ist sein Serum nach Sleeswijk noch nicht auffallend oder gar nicht komplementärmer, doch schreitet der Komplementschwund in vitro bei längerem Stehen noch erheblich fort. Sleeswijk folgerte daraus, daß die Erscheinungen nicht durch den Alexinverlust bedingt sein können.

Die genauesten Versuche in dieser Richtung verdanken wir Friedberger & Hartoch[1, 2]. Nach ihren Angaben sinkt der Komplementtiter bei **aktiv** anaphylaktischen Meerschweinchen im Shock von 0,01—0,008 vor der Probe auf 0,02—0,04 nach derselben; die Komplementabnahme ist also nur unbedeutend, aber konstant, erfolgt unmittelbar nach der Reinjektion des Antigens und knapp vor Ausbruch der Symptome und erfährt weder im Tiere noch in vitro eine weitere Zunahme. Bei **passiv** anaphylaktischen Meerschweinchen war der Komplementschwund nach der Antigeninjektion ein viel intensiverer, meist völliger; schon die intraperitoneale Vorbehandlung mit dem passiv präparierenden Serum veranlaßte ein Abfallen des Komplementtiters von 0,01 auf 0,04—0,08 ccm innerhalb der 24 Stunden, die bis zur Probe verliefen, und nach der Probe genügte nicht einmal 0,3 ccm zur Komplettierung eines hämolytischen Systems. Wenn die Meerschweinchen sich von der Shockwirkung erholten, so erreichte ihr Serum innerhalb einiger Stunden wieder seinen normalen Komplementbestand. Endlich sollte die Intensität des Komplementschwundes der Schwere der Erscheinungen bis zu einem gewissen Grade parallel gehen (Friedberger[18]); an anderer Stelle findet sich freilich wieder die Behauptung, daß beide Phänomene voneinander völlig unabhängig sind.

In Uebereinstimmung mit Sleeswijk steht auch Friedberger auf dem Standpunkte, daß der Komplementverlust an sich nicht als Ursache der Symptome angesehen werden kann, schon deshalb, weil sich dieselben durch reichliche Komplementzufuhr nicht verhindern lassen, gleichgültig, ob die letztere vor oder nach der shockauslösenden Antigeninjektion ausgeführt wird. Vielmehr kann der Zusammenhang nach Friedberger nur der sein, daß erst die Verbindung von Antigen, Antikörper **und** Komplement schädlich wirkt, oder, wie sich dieser Autor in seinen neueren Arbeiten bestimmter ausdrückt, daß die Eiweißantieiweißverbindung erst durch den Zutritt von Komplement zum Gift wird.

Um dies experimentell zu erhärten, hat man auf verschiedene Art versucht, die anaphylaktischen Symptome durch Ausschaltung des Komplementes zu inhibieren. Nach Ehrlich & Sachs, Nolf, Hectoën & Rüdiger etc. kann man die Verankerung des Komplementes durch den Ambozeptor verhindern, wenn man das Reaktionsmedium durch Salzzusatz hyperton macht. Friedberger & Hartoch[1,2] vermochten nun in gleicher Weise sowohl bei aktiv als passiv anaphylaktischen Meerschweinchen durch präventive intravenöse Injektion hoher Kochsalzdosen (mit und ohne Zusatz von 1 Proz. $CaCl_2$) die

Wirkung einer unmittelbar darauffolgenden endovenösen Antigeninjektion zu paralysieren. Die Experimente gelangen übrigens nur, wenn man knapp letale Antigenmengen oder schwache (bis 4-fache) Multipla derselben injiziert und wenn die infundierten Salzmengen ausreichen, um die nötige Hypertonie zu erzielen; auf Nichtbeachtung dieser Kautelen sollen nach FRIEDBERGER die negativen Resultate von BIEDL & KRAUS an Hunden zurückzuführen sein.

Ferner wurden noch folgende Argumente geltend gemacht:

Vogelkomplement paßt nach den vitro-Versuchen von WECHSBERG nicht auf bakteriolytische Ambozeptoren der Säuger; dementsprechend läßt sich bei Vögeln keine passive Anaphylaxie durch reaktionskörperhaltige Sera von Säugern erzeugen, weil das Vogelkomplement nicht imstande ist, mit dem Eiweißambozeptor des Säugers zu reagieren. Umgekehrt gelingt auch die heterologe passive Uebertragung vom Vogel auf den Säuger nicht; wohl aber lassen sich Vögel mit Immunserum von anderen Vogelarten passiv präparieren, auch wenn dieses gegen Säugereiweiß gerichtet ist, und ebenso ist eine aktive Sensibilisierung von Vögeln gegen Säugereiweiß und umgekehrt ohne weiteres durchführbar (UHLENHUTH & HAENDEL[2], FRIEDBERGER & HARTOCH), weil bei diesen Anordnungen stets Ambozeptoren und dazu passendes Komplement derselben Tierklasse disponibel sind.

Das Serum von trypanosomenkranken Meerschweinchen weist in den allerletzten Stadien der Krankheit eine Verminderung oder sogar einen völligen Schwund des hämolytischen Komplementes auf (HARTOCH & YAKIMOFF). Sensibilisiert man nun Meerschweinchen vor der Inokulation der Trypanosomen mit 0,01 Pferdeserum und prüft sie zurzeit der Komplementverarmung mit 1,0 ccm Pferdeserum intravenös (Intervall 7 Wochen), so erscheinen sie unempfindlich (HARTOCH & SIRENSKIJ).

LÖFFLER präparierte Meerschweinchen aktiv gegen Pferdeserum und spritzte vor der Probe bestimmte Mengen Hammelerythrocyten und eines korrespondierenden Ambozeptors ins Peritoneum, wodurch nach einer Stunde ein vollständiger Verbrauch von Komplement in der Bauchhöhle eintrat. Wurde jetzt Pferdeserum (5 ccm) intraperitoneal injiziert, so blieb der anaphylaktische Anfall gänzlich aus. Doch ist hier zu erwägen, daß Erythrocyten und Ambozeptor selbst einen anaphylaktischen Prozeß einleiten, der von unspezifischer Resistenzerhöhung gefolgt sein kann (s. S. 1085).

v. DUNGERN & HIRSCHFELD[4] jodierten ein Antihammelserum, welches durch diesen Eingriff keine Aenderung der präzipitierenden Antikörper erfuhr, wohl aber die Fähigkeit der Komplementbindung in vitro einbüßte. Da es nicht mehr passiv präparierte, so halten die Autoren die wesentliche Beteiligung des Komplementes für erwiesen.

Schließlich hat man auch alle jene Erfahrungen zugunsten der direkten Intervention des „Komplementes" verwertet, welche man über die Notwendigkeit komplementhaltigen Serums zur Darstellung der sogenannten „Anaphylatoxine" (s. daselbst) aus Erythrocyten, Bakterien, Präzipitaten, verschiedenen Proteinen etc. gesammelt hatte.

In neuerer Zeit haben sich jedoch zahlreiche Stimmen erhoben, welche die Beweiskraft dieser Angaben zu erschüttern suchen; auch wurden Tatsachen festgestellt, die sich mit der Betrachtungsweise FRIEDBERGERS nicht vertragen.

Ein notwendiges Erfordernis jeder Theorie, die dem Komplement eine ausschlaggebende Rolle vindiziert, ist die Konstanz des Komplementschwundes bei typisch anaphylaktischer Versuchsanordnung. Die zahlreichen, exakten Titrationen von FRIEDBERGER & HARTOCH, die Nachprüfungen von DOERR & RUSS[3], DOERR & MOLDOVAN[1], NADEJDE[3] an Meerschweinchen und Hunden, von JOACHIMOGLU an Tauben ließen gerade über diesen Punkt zunächst kaum einen Zweifel

aufkommen, und die gegenteiligen Angaben von Tsuru, die allerdings zum Teil auf eine mangelhafte Technik basiert waren, wurden mit großer Entschiedenheit abgelehnt (Doerr, Friedberger, Sleeswijk). Busson & Takahashi, Loewit & Bayer haben aber in einwandfreier Weise gezeigt, daß aktiv präparierte Meerschweinchen bei der intravenösen Injektion im Shock akut eingehen können, ohne daß die geringste Komplementreduktion nachweisbar wird; das ist besonders bei Verwendung atoxischer Antigene z. B. Pferdeserum der Fall (Busson & Takahashi), namentlich aber nach Hühnereiklar (Loewit & Bayer). Umgekehrt kann es sich mitunter ereignen, daß auch normale Meerschweinchen nach Pferdeserum, Rinderserum oder Hühnereiklar eine analoge Komplementabnahme zeigen (Loewit & Bayer) wie präparierte, trotzdem diese Proteine im normalen Organismus keine Erscheinungen hervorrufen.

Weiter erscheint die enorme Differenz zwischen dem geringen oder fehlenden Komplementschwund aktiv präparierter Tiere und dem totalen passiv anaphylaktischer unverständlich (Tsuru, Armand-Delille, Biedl & Kraus, Doerr, Busson & Takahashi) ebenso wie die nunmehr sichergestellte Tatsache, daß selbst innerhalb einer dieser beiden Kategorien jeder Parallelismus zwischen der Intensität der Symptome und dem Grade der Komplementabnahme vermißt wird. Oft zeigen gerade protrahiert und schwach reagierende Meerschweinchen einen recht beträchtlichen Komplementverbrauch, was darauf beruht, daß letzterer im lebenden Tiere sowohl wie im Körper anaphylaktisch verendeter weiter fortschreitet, wie aus den Experimenten von Busson & Takahashi im Gegensatze zu Friedberger und in Uebereinstimmung mit Sleeswijk klar hervorgeht. Es ist daher durchaus nicht gleichgültig, in welchem Zeitintervall von der Antigenreinjektion man die Serumprobe vom noch lebenden oder schon dem Shock erlegenen Meerschweinchen zwecks Komplementtitration entnimmt.

Die Salzversuche wurden bei aktiver Meerschweinchenanaphylaxie zwar von Loewit, Armand-Delille & Launoy, sowie Ritz bestätigt, der Schutzwert des Kochsalzes aber viel niedriger veranschlagt (nur gegen eine anderthalbfach oder einfach tödliche oder gar subletale Antigendosis). — Uebrigens sind diese Experimente für die Auffassung von Friedberger nicht beweisend. Die „Salztiere“ zeigen nämlich unmittelbar nach der Antigeninjektion doch etwas Komplementschwund (Friedberger & Hartoch, Biedl & Kraus [7]), wenn auch angeblich in geringerem Grade als Kontrollen, die nur Antigen ohne Salz erhalten haben; wenn man aber bedenkt, wie gering die Komplementabnahme bei aktiver Anaphylaxie sein kann, so wird man zugeben, daß sie auch bei manchen Salztieren ausreichen müßte, um den Shock zu ermöglichen. Ferner gleicht sich ja die Hypertonie des Blutes sehr bald wieder aus und es kommt demnach die Ursache der behinderten Komplementbindung rasch in Wegfall; doch könnte immerhin die Verzögerung der Komplementwirkung für das Ausbleiben der plötzlichen shockartigen Symptome verantwortlich gemacht werden. Hohe Salzkonzentrationen hemmen ferner in vitro nicht nur die Bindung zwischen Ambozeptor und Komplement, sondern auch die zwischen Eiweißantigen und Ambozeptor (Präzipitin) (Doerr & Russ [3], Sleeswijk [3]). Friedberger & Goldschmidt wollen allerdings nur eine Verlangsamung des sichtbaren Präzipitationsvorganges zugeben, während Ambozeptoren (Angerer), Agglutinine oder Eiweißantikörper bei hohem Salzgehalt mit ihren Antigenen quantitativ und zeitlich ungeschwächt reagieren; das steht aber mit den Beobachtungen von Landsteiner & Welecki, wonach die spezifische und unspezifische (Histon-)Agglutination von Erythrocyten durch Salze eine auffallende Hemmung und zwar infolge von verzögerter Agglutininbindung erfährt, im Widerspruch. — Ritz fand, daß Kochsalz nicht nur die aktive Anaphylaxie antagonistisch beeinflußt, sondern auch die Injektion bereits fertiger Gifte, wie Wittepepton, „Anaphyla-

toxin"; es ist daher auch im ersteren Fall sehr fraglich, ob das Kochsalz, wie Friedberger meint, die Entstehung des Giftes verhindert, oder ob es einfach seine Wirkung hemmt.

Diese Hemmung könnte nach Bornstein darauf beruhen, daß das NaCl innerhalb von 3 Minuten eine Zunahme der Blutmenge um 60—100 Proz. bewirkt; die Wirkung aller „anaphylaktischen Gifte" wird nämlich durch zunehmende Diluition vermindert.

Daß sich Vögel mit Säugerambozeptoren passiv nicht präparieren lassen, würde nur dann durch das Fehlen eines entsprechenden Komplementes erklärt werden können, wenn es gelänge, durch Zufuhr von Säugerkomplement bei der Probe diesen Defekt auszugleichen und anaphylaktische Symptome zu erzeugen (Doerr). Auch lassen sich Säuger mit Vogelantiserum nicht passiv sensibilisieren, trotzdem Präzipitate (Reaktionsprodukte) aus Antigen und Vogelantiserum Säugerkomplement binden (Moreschi, Biedl & Kraus). Uebrigens wären die ganzen Versuche dieser Art mit Rücksicht auf die neuen Ergebnisse von Muir über das wechselnde gegenseitige Verhalten von Ambozeptoren und Komplementen der Vögel und Säuger dringend einer Revision bedürftig.

Bei den Versuchen von Hartoch & Sirenskij hatten die trypanosomeninfizierten, nicht empfindlichen Meerschweinchen noch immer genug Komplement (0,06—0,08 als Titer), etwa soviel wie ein passiv präpariertes Tier; die Ursache des Ausbleibens der Symptome konnte also unmöglich der Komplementmangel sein.

Ebenso bedeutungsvoll wie diese kritischen Bestrebungen wurden andere, welche gegen die Lehre von der Wirkung des Komplementes mit neuen experimentellen Ergebnissen auftraten.

So kann man nach Ritz weiße Mäuse durch ein- oder zweimalige Vorbehandlung mit artfremdem Serum anaphylaktisch machen, was bei intravenöser Antigenprobe deutlich hervortritt. Die weißen Mäuse bilden nun, wenn auch in geringer Menge, Präzipitine und komplementbindende Antikörper, enthalten aber in ihrem Serum kein vollständiges Komplement für hämolytische Kaninchenambozeptoren, sondern nur das Mittelstück. Daß aber das Mittelstück, welches auch bei anderen Antigenantikörperreaktionen am stärksten verbraucht wird (Michaelis & Skwirsky), für den anaphylaktischen Shock genügt (Ritz & Sachs), bestreiten Friedberger & Ito auf Grund ihrer Versuche über die Bildung der Anaphylatoxine. Ritz & Sachs lassen daher auch die Möglichkeit offen, daß die im Plasma (Serum) vorhandene Substanz, welche in die Antigenantikörperreaktion eingehen muß, damit anaphylaktische Erscheinungen zustande kommen, mit dem hämolytischen Komplement oder mit dem, was wir überhaupt Komplement nennen, nicht absolut identisch ist, sondern nur einen weitgehenden Parallelismus mit den Komplementfunktionen besitzt, woraus sich die tatsächlichen Befunde Friedbergers erklären würden.

Loewit & Bayer führten bei aktiv präparierten Meerschweinchen ein passendes Antikomplementserum in die Zirkulation ein, durch welches eine vollständige (auch intravital erwiesene) Komplementfixation bewirkt werden konnte; trotzdem ließ sich in diesem Zustande ein typischer, anaphylaktischer Shock auslösen, zu dessen Entstehung mithin die Anwesenheit von freiem, aktionsfähigem Komplement nicht erforderlich ist.

Endlich reduzieren nicht nur anaphylaktische Vorgänge (Eiweißantieiweißreaktionen) das Komplement im lebenden Organismus, sondern auch Injektionen anderer Stoffe z. B. von Wittepepton (Busson & Takahashi), dessen komplementbindende Fähigkeiten in vitro bereits Löwenstein 1902 beschrieben hatte.

Berücksichtigt man pro und contra objektiv, so kann man dem Komplementschwund, der die überwiegende Mehrzahl anaphylaktischer Prozesse in allerdings sehr wechselndem Grade begleitet, keine ursächliche, sondern nur eine akzidentelle, sekundäre Bedeutung zuschreiben. Da die Eiweißantieiweißreaktion, welche den anaphylaktischen Erscheinungen zugrunde liegt, ein zunächst rein humoraler Vorgang sein kann (passive Versuchsanordnung, Wirksamkeit der intravenösen Probe), so wird es ja auch nicht wunder nehmen, wenn das Milieu, in dem sie sich abspielt, das Blut, daran partizipiert. Wir werden sehen, daß die Komplementabnahme nur ein Glied in der Kette von Veränderungen ist, welche das Blut hinsichtlich seiner morphologischen und chemisch-physikalischen Eigenschaften im anaphylaktischen Shock erleidet.

Die Ursache der anaphylaktischen Erscheinungen. — Theorien über anaphylaktische Gifte (Anaphylatoxine von Friedberger, Apotoxine von Richet).

Schon frühzeitig begegnen wir der Vorstellung, daß die letzte Ursache aller Ueberempfindlichkeitsphänomene nur in einer **Vergiftung** gelegen sein könne. R. Pfeiffer meinte bereits, daß das Komplement ambozeptorbeladene Bakterien auflöst und aus den Leibern präformierte Gifte (Endotoxine) in Lösung überführt, und wir stoßen auf diese Auffassung bei Weichardt, Wolff-Eisner, Nicolle u. a. immer wieder. Da sich die Hypothese indes nur auf Zellen anwenden ließ, die in gelöstem Zustande primär toxisch wirken, nicht aber auf Substanzen, die von vornherein gelöst und ungiftig sind, so dachte man sich die Sache später so, daß durch die Verbindung von Antigen und Antikörper ein neues, hochtoxisches Produkt entsteht (v. Pirquet & Schick, Richet, Otto, Besredka, Nicolle, Vaughan & Wheeler, Doerr & Russ[2]), eine Vorstellung, die auf der passiven Uebertragung des anaphylaktischen Zustandes aufgebaut war. Friedbergers Untersuchungen über die Beteiligung des Komplementes wirkten dann in der Weise modifizierend, daß man dem Antikörper bloß die Rolle des Vermittlers zuschrieb und in dem chemischen Abbau des Antigens durch das Komplement einen giftbildenden Prozeß erblickte, der zur Entstehung von schädlichen Spaltprodukten führt. Diese Ideenrichtung wurde fast von allen Seiten akzeptiert und eifrig weiter verfolgt; sie dominiert noch heute, trotzdem auch die intensivste Arbeit drei Postulate nicht erfüllen konnte, die man notwendigerweise aufstellen muß: die Eruierung der Muttersubstanz, durch deren Aufspaltung Gift geliefert wird, die Erkenntnis der Natur und Eigenschaften dieses Giftes und endlich den effektiven Nachweis, daß dasselbe im anaphylaktischen Shock entsteht (Doerr, Auer).

Die Lehre, daß die „anaphylaktischen Gifte“ durch einen Antigenabbau gebildet werden, bei dem das Komplement als spaltendes Enzym fungiert, steht im innigsten Konnex mit der Theorie der parenteralen Verdauung.

Wird artfremdes Eiweiß in den Darmkanal eingeführt, so besorgen die Verdauungssäfte seinen Abbau, das „Zerschlagen in Bausteine“. Aus diesen einfachen Spaltprodukten, den Aminosäuren, vermag dann die assimilierende Tätigkeit der Körperzellen arteigenes

Eiweiß synthetisch aufzubauen; das ergibt sich u. a. daraus, daß das native Nahrungseiweiß vollkommen durch tiefabgebaute, abiurete Präparate ersetzt werden kann, wie man sie durch aufeinanderfolgende Pepsin-, Trypsin- und Erepsin-Verdauung nativen Eiweißes erhält (LOEWI, ABDERHALDEN, FRANK & SCHITTENHELM etc.). Darnach bildet also die Darmwand gewissermaßen einen Schutzwall, der die Arteigenheit des Organismus wahrt und das Eindringen artfremden Materiales in unverändertem Zustande in der Regel verhindert. Nach der herrschenden Ansicht ist aber der Körper höherer Tiere auch dann nicht wehrlos, wenn man ihm die blutfremden Stoffe, insbesondere die artfremden Proteine, parenteral beibringt, und zwar soll ihre Beseitigung auf analogem Wege erfolgen wie bei der normalen Ernährung, nämlich durch fermentative Zerlegung in indifferente Bruchstücke (parenterale Verdauung) und Verwertung derselben als Baustein oder Energiequelle. Die Basis dieser Theorie bilden die Kenntnisse über die Schicksale parenteral injizierter Eiweißstoffe und der von ABDERHALDEN geführte Nachweis, daß nach Einspritzung von Proteinen oder Proteinderivaten proteolytische Fermente im Blute auftreten. Bei der Wichtigkeit dieser Verhältnisse für unser Thema mögen die hauptsächlichsten Ergebnisse hier kurz skizziert werden.

Ueber Schicksale parenteral injizierter Eiweißkörper ist folgendes bekannt:

I. Eiweißkörper aus den Gruppen der Albumine, Globuline, Nukleoalbumine, des Fibrins und der Albuminoïde.

a) Arteigenes Eiweiß (Serum) im Hungerzustande parenteral injiziert verursacht nach LOMMEL keine Steigerung der N-Zufuhr, scheint also unangreifbar, während es per os zugeführt, sofort zerlegt und als Harnstoff abgeschieden wird. Beide Einverleibungsarten stünden demnach hier in scharfem Gegensatze. — Nach anderen Autoren (FORSTER, FRIEDEMANN & ISAAC) erfolgt nach arteigenem Eiweiß dieselbe Steigerung der N-Zufuhr wie nach einmaliger Einspritzung von artfremdem; nur große Pflanzenfresser (Ziege, Hammel) und auch diese nur im Stickstoffgleichgewicht vermögen arteigenes Eiweiß zu retinieren, jedoch bisweilen auch artfremdes.

b) Artfremdes Eiweiß.

α) Erste Zufuhr. Die Bestimmung des N im Harne ergibt bei Hunden, Ziegen und Kaninchen eine Vermehrung, die sich in den Grenzen der Zufuhr hält und der früheren N-Menge einfach superponiert wird (FRIEDEMANN & ISAAC, DE WAELE & VAN DEN VELDEN, SCHITTENHELM & WEICHARDT, HEILNER); sie ist nach 6—12 Stunden am größten, nach kleineren Mengen bereits am nächsten Tage abgeklungen, kann sich aber nach größeren bis zum 2. oder 3. Tag hinziehen (LOMMEL, HEILNER, SCHITTENHELM & WEICHARDT). Die N-Ausscheidung kann mitunter auch die Zufuhr erheblich übertreffen, insbesondere nach parenteraler Zufuhr von gewissen Bakterienproteinen (SCHITTENHELM & WEICHARDT), jedoch auch nach artfremdem Serum oder Eiereiweiß (FRIEDEMANN & ISAAC). Das N-plus darf nicht einfach durch den Abbau des parenteral injizierten Eiweißes erklärt werden. Ein Teil des Harn-N, und zwar etwa 20—30 Proz. (LOMMEL, SCHITTENHELM, FRIEDEMANN & ISAAC) rührt von unverändertem, koagulablem Eiweiß her, da die Tiere nach der Eiweißinjektion meist eine Albuminurie bekommen (ZUNTZ & MERING, LEUBE, LILIENFELD, OPPENHEIMER etc.); dieses nicht abgebaute Eiweiß ist zum Teile arteigenes, zum Teile das injizierte artfremde, wie sich mit den biologischen Methoden nachweisen ließ (CHIRAY[1,2], CASTAIGNE & CHIRAY, ASCOLI, HAMBURGER). Der Rest des Stickstoffes (70—88, nach LOMMEL bei Hungerhunden bis zu 100 Proz.) kann nur durch Eiweißabbau entstanden sein, ob aus dem arteigenen Eiweiß des Tieres oder dem eingespritzten fremden, läßt sich aber natürlich nicht mehr entscheiden.

Hier können vikariierend jene Arbeiten eintreten, welche mit biologischen Methoden die Abnahme parenteral injizierter artfremder Eiweißstoffe im Organismus studieren. Im Blute erfolgt sie in den ersten 24—48 Stunden rasch,

jedoch nicht so schnell, daß daraus die Zunahme des Harn-N erklärlich wäre; auch bleiben beträchtliche Reste bis zum 5.—10. Tage und darüber hinaus nachweisbar (v. Dungern[1], Hamburger & Moro[1], Hamburger & Reuss[3], Klug, Dehne & Hamburger, Uhlenhuth & Weidanz, Hintze, Doerr & R. Pick). Ferner läßt der Schwund in der Blutbahn keinen Schluß auf das Verweilen und die Verteilung des Eiweißes im Körper zu. Vaughan, Cumming & McGlumphy konstatieren, daß Eiereiweiß, welches man Kaninchen intravenös injiziert, zwar schnell aus der Zirkulation eliminiert wird, jedoch noch später in der Bauchhöhle und in gewissen Organen nachgewiesen werden kann. Verschiedene Eiweißarten bei demselben Tier und dasselbe Eiweißantigen bei verschiedenen Tierarten verhalten sich sicher different; Eiereiweiß und Milch verschwinden bei Kaninchen z. B. rasch aus der Blutbahn, während sich Pferdeserum lange Zeit unverändert im Kreislauf halten kann (Hamburger, Hamburger & Reuss, Hintze, Vaughan, Cumming & Mc. Glumphy).

Hierzu kommen noch die Angaben über das Verhalten heterologer Antikörper im Organismus. Nach den Untersuchungen von Landsteiner & Prášek Doerr & R. Pick, Römer kann wohl kaum ein Zweifel bestehen, daß die Antikörper mit dem Eiweiß des Immunserums auf das innigste zusammenhängen oder vielleicht nichts anderes sind als eben bestimmte Eiweißstoffe der Sera; nun können sich homologe Antikörper zwar im allgemeinen bedeutend länger im Körper halten als heterologe (Madsen), es gibt aber auch bei letzteren Beobachtungen über eine auffallende Persistenz. Subkutan injiziertes Tetanusantitoxin vom Pferde verschwindet z. B. bei Schafen meist rasch, kann sich aber oft genug bis zu 6 Monaten halten, ohne daß man in der Lage wäre, einen für alle Fälle ausreichenden Grund für diese Differenzen anzugeben.

Vergleicht man alle diese Tatsachen miteinander, so wird es fast zur Gewißheit, daß das N-Plus des Harnes nach der einmaligen parenteralen Zufuhr heterologer Proteine auf dem Abbau körpereigenen Eiweißes beruhen muß, wenigstens während der ersten 24 Stunden (Schittenhelm). Dementsprechend fanden auch Vaughan, Cumming & Mac Glumphy, Chiray, Castaigne & Chiray, daß bei Kaninchen nach intravenöser Injektion von Eiweiß der Gesamteiweißgehalt des Blutes innerhalb weniger Stunden sinkt.

β) Wiederholte Zufuhr wirkt im Gegensatze zur einmaligen pathogen (Anaphylaxie).

Die N-Ausfuhr ist anhaltend und oft derart gesteigert, daß sie die Zufuhr um das Mehrfache übertrifft (Friedemann & Isaac, Schittenhelm & Weichardt). Schon diese Tatsache beweist, daß es sich hauptsächlich um den Zerfall von körpereigenem Eiweiß handeln muß. Auch hier kann ein Teil des Harn-N von nicht abgebautem koagulablem Eiweiß herrühren, das im Urin oft schon 10—30 Minuten post injectionem auftritt; die Albuminurie, die im Anfang beträchtlich ist, läßt jedoch mit der Zeit nach wiederholten Injektionen nach, so daß der gesamte Harn-N schließlich der Harnstofffraktion angehört.

Das geschilderte Verhalten gilt übrigens scheinbar nicht für alle Versuchsanordnungen. Heilner[3] präparierte Kaninchen mit Pferdeserum und reinjizierte ihnen hohe Dosen desselben (150—275 ccm) nach verschiedenen Intervallen subkutan; er fand die N-Ausfuhr im Vergleich zu Normalkaninchen nur dann beträchtlich gesteigert, wenn die 2. Injektion im präanaphylaktischen Stadium erfolgte, während sie bei bereits überempfindlichen Tieren sogar das Gegenteil, ein außerordentliches Absinken des Eiweißstoffwechsels, hervorrief.

Schittenhelm & Weichardt geben an, daß Hunde auf wiederholte, in Abständen ausgeführte Injektionen artfremder Proteine zunächst anaphylaktisch reagieren und dabei eine ganz minimale Vermehrung der N-Ausfuhr zeigen. Später werden sie „immun“, vertragen große Dosen ohne viel Erscheinungen und verhalten sich im N-Umsatz genau wie bei der ersten Injektion d. h. sie superponieren die parenteral verabreichte N-Menge auf ihre tägliche Normalausscheidung.

Nach den Aufschlüssen, welche die biologischen Methoden geben, verschwinden antigene (heterologe) Proteine bei spezifisch vorbehandelten (allergischen) Tieren rascher aus der Zirkulation als bei normalen; das gleiche gilt auch für Antikörper, die in heterologen Sera enthalten sind. Die Richtigkeit dieser Angabe ist aber an die Bedingung geknüpft, daß das Blut des Tieres freien Antikörper enthält, der das Antigen partiell absättigt, so daß es sich dem Nachweis durch Immunitätsreaktionen entzieht, ohne daß man deshalb das Recht hätte, einen Abbau im chemischen Sinne anzunehmen. Fehlt der Antikörper in der Zirkulation, so verhält sich das injizierte Antigen zunächst wie im normalen Organismus. H. Pfeiffer[14] & Mita konnten bei aktiv mit 0,01

Pferdeserum präparierten Meerschweinchen, denen sie Pferdeserum unter Shockwirkung reinjizierten, kein rascheres Verschwinden des Antigens aus der Blutbahn konstatieren, als bei normalen Kontrollen; bis zum 5. Tage waren die Verhältnisse gleich. DOERR & PICK injizierten normalen und allergischen Kaninchen, welch letztere keine Präzipitine mehr im Serum hatten, je 5 ccm Pferdeserum intravenös und fanden in ihrem Serum nach 1, 6 und 12 Stunden gleiche Mengen von präzipitablem Pferdeeiweiß, trotzdem die allergischen Tiere starke anaphylaktische Symptome gezeigt hatten; erst nach 24—48 Stunden, also zu einer Zeit, wo vorbehandelte Kaninchen Antikörper produzieren, trat eine leichte Differenz auf, die sich am 4. und 6. Tage deutlich markierte. Eine Abhängigkeit der anaphylaktischen Phänomene von der Schnelligkeit des Verbrauches oder Abbaues des Antigens scheint demnach nicht zu bestehen.

II. Spalt- und Abbauprodukte der Eiweißkörper der ersten Gruppe.

Sie wirken bei der ersten parenteralen Zufuhr so wie bei wiederholter; Ueberempfindlichkeitserscheinungen bleiben aus.

Sie besitzen zum Teil eine primäre Toxizität, wobei die Vergiftungsbilder sehr mannigfaltig sein können (SCHITTENHELM), wenn auch hauptsächlich der Blutdruck, die Atmung, Blutgerinnung und die Leukocytenzahl betroffen werden. Manche wie die Peptone wirken erregend auf die Speichel-, Tränen-, Magensaft-, Gallensekretion (ASHER, POPIELSKI[2]), steigern den Lymphstrom aus dem Ductus thoracicus (HEIDENHEIN), erhöhen die Körpertemperatur und rufen hämorrhagische Enteritis hervor (DOYON & GAUTIER). Es prägen sich also vielfach größere oder geringere Analogien mit den Symptomen der Anaphylaxie aus; dieser Umstand und die Vorstellungen über parenteralen Eiweißabbau führten dazu, die Anaphylaxie toxischen Spaltprodukten des parenteral injizierten Eiweißes zu vindizieren.

Ziehen wir das Resumé, so zeigt sich: 1) daß die N-Bilanzen nach erstmaliger Injektion arteigenen und artfremden Eiweißes keine durchgreifenden Unterschiede aufweisen; 2) daß Eiereiweiß und artfremdes Serum auf die N-Bilanz denselben steigernden Einfluß ausüben, trotzdem sich ersteres nur kurz, letzteres lange im Organismus hält; 3) daß die Vermehrung des Ausfuhr-N, zu der es nach einmaliger oder wiederholter Injektion artfremden Eiweißes kommen kann, zum größten Teil, wenn nicht ausschließlich, auf dem Zerfall körpereigenen Eiweißes beruht, nicht aber auf einem Abbau der injizierten Proteine; 4) daß wiederholte parenterale Zufuhr desselben Proteins zu anaphylaktischen Erscheinungen führen kann, ohne daß der Harn-N vermehrt ist; nach HEILNER ist sogar die Herabsetzung des Eiweißstoffwechsels bei anaphylaktischen Kaninchen die Regel, nach SCHITTENHELM die Steigerung der N-Ausfuhr bei anaphylaktischen Hunden gering; 5) daß umgekehrt ganz enorme Vermehrungen des Harn-N möglich sind, sowohl nach ein- wie mehrmaliger Injektion desselben Proteins, ohne daß anaphylaktische Erscheinungen auftreten oder daß Anaphylaxie überhaupt vorhanden wäre (Erstinjektionen von FRIEDEMANN & ISAAC, HEILNERS Versuche in der präanaphylaktischen Periode).

Was die peptolytischen Fermente anlangt, wurde das Wichtigste schon auf S. 953 hervorgehoben. Sie bilden sich nach den Untersuchungen von ABDERHALDEN und seinen zahlreichen Mitarbeitern, sowie von GRUBER im Serum von Tieren, die parenteral Eiweiß erhalten haben. Solche peptolytische Fermente sind aber im Gegensatz zu den anaphylaktischen Antikörpern unspezifisch d. h. sie zerlegen nicht nur den Eiweißstoff, durch dessen Einspritzung sie entstanden sind, sondern alle möglichen Proteine, hoch- und niedermolekularen Eiweißderivate (Peptone, Polypeptide) und treten nicht nur nach paren-

teraler Zufuhr von antigenem Eiweiß auf, sondern auch nach Injektion der sicher nicht antigenen (POZERSKI, POZERSKA) Peptone und Polypeptide oder wenn aus irgendeinem Grunde nicht das gewöhnliche, per os zugeführte Nahrungseiweiß, sondern parenteral zerfallendes körpereigenes Eiweiß abgebaut wird, wie z. B. im Hungerzustand. Sie bilden sich bei Hunden auch nach der Injektion arteigenen Blutes, falls dasselbe von Hunden anderer Rasse stammt (ABDERHALDEN & KÄMPF), während durch eine solche Versuchsanordnung nie anaphylaktische Antikörper zu erzielen waren. Ferner werden die peptolytischen Fermente durch 56—60° inaktiviert und lassen sich dann durch frisches Serum nicht reaktivieren, sie erscheinen und verschwinden unabhängig von allen Antikörpern und sind von ihnen völlig verschieden (GRUBER). Sie haben daher mit der Anaphylaxie, welche auf spezifischen Antigenantikörperreaktionen beruht, nichts zu schaffen (WEICHARDT); dies geht auch daraus hervor, daß nach Injektionen von antigenem Eiweiß die unspezifischen spaltenden Eigenschaften des Plasmas schon vorhanden sind, bevor die Tiere selbst auf Antigenreinjektion anaphylaktisch reagieren, und daß ein Unterschied des Spaltungsvermögens vor, während und nach dem Shock nicht zu ermitteln ist (ABDERHALDEN & PINCUSSOHN).

Ob sich aus den Stoffwechselversuchen und der Existenz peptolytischer Fermente im Plasma mit Gewißheit folgern läßt, daß parenteral injiziertes Eiweiß auch parenteral abgebaut*) wird, braucht hier nicht auseinandergesetzt zu werden; man findet bei FRIEDEMANN & ISAAC, ISAAC, ABDERHALDEN, SCHITTENHELM u. a. alle wichtigen Momente erörtert. Eindeutig entschieden ist die Frage kaum, wie schon aus den wenigen angeführten Tatsachen und der Gegnerschaft einzelner Autoren hervorgeht (KASSOWITZ, FREUND).

Dagegen kann man zurzeit wohl behaupten, daß die Konstruktion eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen Anaphylaxie und parenteraler Verdauung bloß durch Vermutungen gestützt ist und mit realen Fakten vielfach in Widerspruch steht. Sowohl für die N-Ausfuhr als für die Entstehung peptolytischer Fermente ist es gleichgültig, ob das parenteral zugeführte Eiweiß Antigencharakter hat oder nicht, für die Anaphylaxie ist gerade dieser Punkt entscheidend. Auch sind die Beziehungen einer eventuellen parenteralen Verdauung zum anaphylaktischen Shock unklar, indem letzterer in Minuten, ja Sekunden zum Tode führen kann, während alle fermentativen Vorgänge relativ langsam verlaufen. Ferner sind wir genötigt, für gewisse Fälle das bloße Zusammentreffen von Antigen und Antikörper im Blutplasma als pathogenetisches Agens anzusehen; würde

*) Mit dem Problem des parenteralen Abbaues hängt natürlich die Frage zusammen, ob die aus dem vermuteten parenteralen Eiweißzerfall resultierenden Bruchstücke assimiliert d. h. zur Synthese von körpereigenem Eiweiß verwendet werden können, oder ob sie nur als Energiequelle dienen oder ob sie als wertlose Schlacken eliminiert werden. - Nun gelang es MICHAELIS & RONA, Nahrungs-N durch injiziertes Pferdeserum eine Zeitlang zu ersetzen, so daß sie einen prinzipiellen Unterschied zwischen enteral oder parenteral zugeführtem Eiweiß nicht anerkennen wollen. Ebenso vermochten WOLF & HOUGARDY einen Hund durch parenteral einverleibtes Wittepepton im N-Gleichgewicht zu erhalten. Wenn man aber auch den Abbau und die Verwertung damit für sichergestellt erachtet, bleibt es immer noch unsicher, ob nicht auch hier diese Prozesse im Darmlumen (FREUND & POPPER) oder in der Darmwand (KÖRÖSI, ABDERHALDEN & LONDON, TÖPFER & FREUND, FREUND & POPPER) unter Intervention der normalen Verdauungsfermente vor sich gehen.

hier eine parenterale Proteolyse erfolgen, so müßte die bekannte antiproteolytische Wirkung des nativen Serums zunächst aufgehoben werden, was nach Přibram & Pick nicht der Fall ist. Schließlich reagieren ja auch isolierte Zellen anaphylaktischer Tiere z. B. glatte Muskelfasern (W. H. Schultz) im Momente der Berührung mit dem Antigen anaphylaktisch und es wäre wohl recht gezwungen, in solchen Fällen den Reizeffekt auf ein in der Zelle durch Eiweißabbau entstandenes Gift zu beziehen.

Trotz solcher Bedenken gewann die Vorstellung von einem fermentativen Abbau des Eiweißantigens durch Ambozeptor und Komplement zu einem akuten Gift den größten Einfluß. Man versuchte auf verschiedenen Wegen experimentelle Stützen zu gewinnen, und zwar 1) indem man im Tierkörper Antigen und Immunserum aufeinander einwirken ließ; 2) indem man in vitro Antigen und Antikörper sowie Komplement zur Reaktion brachte und die physiologische Wirkung des Produktes ermittelte; 3) durch das chemische Studium der Spaltprodukte, die sich aus der vitro-Reaktion ergaben, und 4) indem man trachtete, mit peptischen, tryptischen und anderweitigen Abbauprodukten von nativem Eiweiß die Erscheinungen der Anaphylaxie zu erzeugen.

1. Die Antigen-Antikörperreaktion im Tiere.

Die anaphylaktische Noxe — oder, wie sich viele Forscher präjudizierlich ausdrücken, das anaphylaktische Gift — kann entstehen, wenn Antigen und Antikörper im Blute einer empfindlichen Tierart abreagieren. Das lehrt das passiv anaphylaktische Experiment; doch bedarf der obige Satz einiger, sehr bedeutungsvoller Einschränkungen.

Es wurde bereits hervorgehoben, daß man bei Meerschweinchen nur dann Resultate erzielt, wenn man zuerst den Antikörper (Immunserum) und erst nach einem gewissen Zeitintervall das Antigen zuführt.

Dieses einzuhaltende Intervall beträgt bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion des Immunserums einige Stunden, optimal 24, nach Anderson & Frost sogar noch mehr; bringt man den Antikörper direkt in die Zirkulation des Meerschweinchens, so bewirkt die gleichfalls intravenöse Probeinjektion des Antigens schon nach 1 Stunde leichte, nach 2 Stunden schwere Symptome, aber erst nach 4 Stunden Exitus (Doerr & Russ[2]). — Gewöhnlich gelingt es auch nicht, den Shock herbeizuführen, wenn man Antigen und Immunserum gleichzeitig, aber getrennt, z. B. beim Meerschweinchen in beide Jugularvenen (Doerr & Russ[2]) oder sofort nach dem Vermischen in vitro injiziert (Otto[2], Richet, Gay & Southard[1], Nicolle, Friedemann[1] u. v. a.). — Injiziert man Meerschweinchen zuerst das Antigen intraperitoneal und nach 24 Stunden Immunserum intravenös (Doerr & Russ[1]), so kommt es gleichfalls nicht zum Shock; man kann dabei das Antigen bei konstanter Dosis Immunserum oder umgekehrt beliebig variieren, ohne etwas an dem negativen Resultat zu ändern.

Biedl & Kraus[5] bekamen allerdings auch Shockwirkungen, wenn sie Antigen und Antiserum gleichzeitig, getrennt und intravenös injizierten, und ebenso kann es nach intravenöser Injektion eben hergestellter Gemische zu akuten Erscheinungen kommen (Doerr & Russ, Doerr & Moldovan, Kraus & Biedl[6]); das sind aber seltene Ausnahmen, die Symptome zeigen stets einen abgeschwächten Charakter und der akute Exitus, den man durch die übliche Versuchsanordnung so konstant erreichen kann, tritt niemals ein. Interessant ist, das bei demselben Antigen und Antiserum das Gemisch die erwähnten schwachen Shockwirkungen auslösen kann, während die intravenöse Injektion des Antiserums und wenige Minuten darauf des Antigens ohne jeden Effekt bleibt (Biedl & Kraus[6]); gesetzmäßig ist das Verhalten nicht.

Wie soll man sich nun die Notwendigkeit des Intervalles erklären? Friedberger[18] meint, daß das vorgespritzte Immunserum eine wesentliche Komplementverarmung des Blutes (Friedberger & Hartoch, Hartoch) herbeiführt, und daß das Antigen erst nach dem Abklingen derselben wirksam werden kann. Diese Ansicht fußt aber auf der noch unbewiesenen Bedeutung des Komplementes für die Entstehung des anaphylaktischen Giftes und kann zudem auf den Fall der Simultaninjektion keine Anwendung finden; letzterer wird auch nicht erklärt durch eine auf anderen Ursachen beruhende unspezifische Resistenzerhöhung von kurzer Dauer, wie sie ja durch vorgespritztes Antiserum möglich wäre. Es bleibt daher nichts übrig, als anzunehmen, daß der präventiv injizierte Antikörper im Meerschweinchen erst bestimmte Veränderungen eingehen oder Beziehungen zu Organen gewinnen muß, bevor er mit dem Antigen unter Krankheitserscheinungen reagieren kann.

In vitro binden Organzellen verschiedener Art, auch wenn sie vom Meerschweinchen stammen, den Antikörper nicht (Besredka, Friedberger, Kraus, Doerr & Russ[2], Anderson & Frost); es ist dabei irrelevant, ob die Organe von normalen oder überempfindlichen Tieren genommen werden. — Im lebenden Körper suchten Doerr & Russ[2] eine Bindung des Antikörpers an Organe durch sein Verschwinden aus der Zirkulation zu erweisen, was aber natürlich nicht genügt.

Biedl & Kraus[6] wollten den Antikörper durch Tierpassage aktivieren; die Ergebnisse waren zwar positiv, aber technisch nicht einwandfrei (Moldovan). — Belin[4] entnahm aktiv präparierten Meerschweinchen Gehirn in der präanaphylaktischen Periode, versetzt es mit Alkali z. B. Na_2CO_3, $NaOH$, fügte nach einiger Zeit Antigen hinzu und bekam durch Injektion des Gemenges bei normalen Tieren Exitus oder schwere Symptome, während Kontrollen, bei welchen einer der drei Faktoren weggelassen oder statt Alkali Säure verwendet wurde, nicht reagierten. Belin nimmt daher — wie schon früher Friedemann[2] — an, daß zuerst eine Vorstufe des Antikörpers entsteht (Protoxogénine), die in vitro durch oxydierende Alkalien, im Körper durch Blutalkali aktiviert und reaktionsfähig wird; eigene Nachprüfungen konnten das Tatsächliche nicht bestätigen.

Wichtig und zuverlässig sind dagegen Experimente von Anderson & Frost; sie injizierten einer Reihe von normalen Meerschweinchen zuerst homologes Antiserum, dann Antigen (0,01 Pferdeserum) in verschiedenen Intervallen, und es zeigte sich, daß die Tiere passiv nicht anaphylaktisch wurden, wenn das Intervall weniger als 6 Stunden betrug (infolge der Absättigung des Antikörpers); nach längerer Zeit nachgespritztes Antigen blieb ohne Einfluß, die passive Anaphylaxie kam ungehindert zustande, der Antikörper mußte demnach so modifiziert oder gebunden sein, daß er durch dieselbe Menge Antigen nicht mehr neutralisiert werden konnte. —

Aehnlich wie das Meerschweinchen scheinen sich Hunde zu verhalten.

Richet[30, 13, 15] fand zwar, daß Hunde, denen er das Serum von gegen Krepitin oder Aktinokongestin überempfindlichen Hunden intravenös injiziert hatte, schon nach 1—2 Stunden anaphylaktisch waren; die Vorbehandlung geschah aber intravenös und mit hohen Dosen Antiserum, in welchem Falle man auch schon beim Meerschweinchen Ausschläge erhält. Manwaring[1] führte mittels paraffinierter Schläuche eine kreuzweise Durchblutung eines aktiv gegen Pferdeserum anaphylaktischen großen und eines kleinen normalen Hundes herbei, indem er bei beiden Tieren die Arteria femoralis mit der Vena jugularis externa verband. Schon nach 5 Minuten langer Durchblutung erwies sich der normale Hund gegen große Dosen Pferdeserum überempfindlich. Aehnliche Versuche stammen von Nolf, Eisenbrey, Pearce & Eisenbrey. Auch hier kamen enorme Mengen Antikörper und Antigen zur Verwendung und man erfährt nicht, ob die Ueberempfindlichkeit schon nach 5 Minuten maximal war, oder ob sie einer Steigerung wie beim Meerschweinchen durch längeres Verweilen des transfundierten Antikörpers fähig gewesen wäre. Uebrigens halten Manwaring,

PEARCE & EISENBREY eine gewisse Disposition oder Beschaffenheit der Gewebe selbst für unentbehrlich, da manche Hunde trotz Einleitung von antikörperhaltigem Blute unempfindlich bleiben; übertrug man ihr Blut auf einen dritten normalen, so wurde derselbe anaphylaktisch.

Beim Kaninchen zeigt die passive Anaphylaxie ein vom Meerschweinchen abweichendes Verhalten. Schon v. PIRQUET & SCHICK[3] erhielten spezifische lokale Oedeme, wenn sie zuerst Pferdeserum subkutan und 24 Stunden später Antipferdeserum injizierten. Reicht man das Immunserum präventiv, so wird das Kaninchen sofort anaphylaktisch; wartet man, wie beim Meerschweinchen, 24 Stunden mit der Probeinjektion des Antigens, so bekommt man viel weniger deutliche Erscheinungen (FRIEDEMANN[2], SCOTT[2], BRIOT). Kaninchen reagieren auch prompt auf Gemische von Eiweißantigen und Antiserum, wenn dabei die Mengenverhältnisse eingehalten werden, die auch in vitro zu einem sichtbaren Resultat (Präzipitation) führen (FRIEDEMANN[2]). FRIEDBERGER[2] allein leugnet das Bestehen derartiger prinzipieller Unterschiede zwischen den einzelnen Tierspecies; nach seinen in Gemeinschaft mit HARTOCH, GRÖBER & MITA gemachten Erfahrungen differieren Kaninchen und Meerschweinchen hinsichtlich der passiven Präparierfähigkeit nur quantitativ, nicht aber qualitativ. —

Die Eigentümlichkeiten der passiven Meerschweinchenanaphylaxie haben bei ihrer Entdeckung allgemein befremdet. Die Möglichkeit der passiven Uebertragung ließ nur einen Antikörper als Ursache zu und man hätte erwartet, daß er mit seinem Antigen nach Art der Antitoxine reagiert. Letztere neutralisieren nun die Wirkung des Toxins in vivo und in vitro, indem sie sich mit diesem zu einem unschädlichen Reaktionsprodukt vereinen; und da man als Effekt des anaphylaktischen Antikörpers resp. seiner Reaktion mit Antigen im Tiere eine Schädigung auftreten sah, so schloß man hier auf ein giftiges Reaktionsprodukt. Das Vermischen der Komponenten in vitro oder in vivo genügte aber zur Erzeugung des vermuteten „anaphylaktischen Giftes" nicht und gerade dieser Mißerfolg wurde zum Ausgangspunkt weiterer auf die Giftgewinnung gerichteter Bestrebungen. Die Tatsache, daß normale Meerschweinchen gegen die gemischte oder gleichzeitige Injektion von Antiserum und Antigen in solchen Mengen, die bei sukzedaner Anwendung sofort töten, unempfindlich sind, ist stets im Auge zu behalten, einmal aus historischen Gründen, andererseits als eines der Argumente, daß das bloße Aufeinandertreffen von Antigen und Antikörper im komplementhaltigen Blut des empfindlichsten Tieres nicht ausreichen muß, um die Bildung der anaphylaktischen Noxe zu ermöglichen; dadurch wird die Unzulänglichkeit aller rein chemischen oder immunologischen Betrachtungsweisen des Problems in ein scharfes Licht gerückt.

Daß im Tierkörper ein „Gift" gebildet wird, suchte man natürlich auf den verschiedensten Wegen nachzuweisen.

FRIEDEMANN und BRAUN konnten mit dem Serum von Tieren, welche im Shock gestorben waren, keine Shockwirkung bei normalen Individuen erzeugen. Dagegen behaupten ACHARD & FLANDIN[1], daß das Gehirn von Meerschweinchen, die an akuter Anaphylaxie eingehen, Extrakte liefert, welche — subdural injiziert — für normale Meerschweinchen giftig sind, ja akuten Tod bedingen. Das Gehirn normaler oder aktiv präparierter, aber noch in der präanaphylaktischen Periode stehender Meerschweinchen, endlich auch die Leber der im Shock verendeten sollen keine wirksamen Extrakte geben; doch scheint

die bekannte Giftigkeit normaler Organextrakte nicht genügend berücksichtigt und durch Kontrollen nicht sicher genug eliminiert.

Friedberger & Nathan fanden die Peritonealexsudate von Meerschweinchen, denen man Prodigiosusbacillen gemischt mit einem korrespondierenden Immunserum in die Bauchhöhle injiziert, schon nach 20—30 Minuten giftig, wenn man sie anderen Normalmeerschweinchen endovenös einspritzt. Nach 6 Stunden waren die Exsudate wieder atoxisch. Spritzt man bloß Bakterien ein, so erfolgt die Giftbildung langsamer, da hier nur normale Antikörper wirken; sie ist erst in 6 Stunden nachweisbar, kann aber durch präventive intraperitoneale Injektion von Bouillon beschleunigt werden, wobei die maximale Toxizität nach $2^1/_2$ Stunden erreicht ist und nach 6 Stunden wieder fehlende Giftigkeit konstatiert wurde. Bei aktiv immunisierten Meerschweinchen gelingt es nach Friedberger & Nathan überhaupt nicht, giftige Exsudate abzufangen, weil das Stadium der Giftbildung zu schnell einsetzt und zu rasch abläuft. — Friedberger erklärt die in diesen Peritonealexsudaten vorhandenen schädlichen Stoffe als identisch mit dem im anaphylaktischen Shock entstehenden „Gift“ und folgert weiter, daß die Anaphylatoxinproduktion um so geschwinder erfolgt, je mehr Ambozeptor und Komplement zur Disposition steht; auch soll das bereits gebildete Gift durch weiteren Abbau wieder in unwirksame Modifikationen übergeführt werden. Das wiedergegebene Experiment entspricht aber nicht dem Typus anaphylaktischer Versuche, sondern ist mit der vitro-Darstellung der Friedbergerschen Gifte (s. das folgende Kapitel) bis auf den Umstand identisch, daß das Reagenzglas durch das Peritonealcavum eines Tieres ersetzt wird. Man kann allerdings bei sensibilisierten Meerschweinchen den Shock auch auslösen, wenn man ihnen sehr große Antigenmengen intraperitoneal einspritzt; nach den Untersuchungen von Doerr und R. Pick beruhen aber in diesem Falle die Symptome nicht auf der Resorption eines in der Bauchhöhle gebildeten Giftes, sondern kommen so zustande, daß unverändertes Antigen in die Zirkulation aufgenommen und mit dort vorhandenem Antikörper zur Reaktion gebracht wird, woraus sich allein die Notwendigkeit großer Antigendosen und die verlängerte Inkubation des Shocks erklärt. Außerdem benützten Friedberger & Nathan Bakterien statt der klassischen Anaphylaktogene (Pferdeserum).

H. Pfeiffer [15] berichtet, daß der Harn von aktiv anaphylaktischen Meerschweinchen, bei denen man durch eine intraperitoneale Antigeninjektion einen schweren, aber protahiert in einigen Stunden ablaufenden Shock erzeugt hat, in Dosen von 1—2 ccm bei normalen Tieren der gleichen Art intraperitoneal injiziert, anaphylaktische Symptome, subkutan beigebracht Nekrosen hervorruft. Diese Toxizität „anaphylaktischer“ Meerschweinchenharne wächst mit der Schwere des Shocks, verliert sich bald mit dem Eintritt der Erholung und verschwindet nach 24—48 Std. völlig. Injiziert man überempfindliche Meerschweinchen nicht mit dem betreffenden Antigen, sondern mit irgendeinem anderen Eiweiß, oder injiziert man normalen Meerschweinchen Eiweißantigene ip., so bleibt die Steigerung des urotoxischen Koëffizienten aus. Aehnliche Giftstoffe wie der anaphylaktische Harn soll in minimalen Mengen auch der normale wegen des physiologischen Eiweißabbaues (H. Pfeiffer, Urohypotensin von Abelous & Bardier), in größeren Quanten der Verbrennungsharn wegen der Zerlegung der durch die Hitze erzeugten Zerfallsprodukte des körpereigenen Eiweißes, der Harn von photodynamisch geschädigten Tieren, von Eklamptischen und Urämischen, sowie der Harn von Meerschweinchen enthalten, denen man toxische Normal- oder Immunsera einmal peritoneal injiziert hat. Die Harngifte von H. Pfeiffer sind alkohollöslich und dialysabel, weichen daher beträchtlich von den „Anaphylatoxinen“ von Friedberger ab; H. Pfeiffer identifiziert aber beide und bezeichnet die ersteren als Produkte eines weiter vorgeschrittenen Abbaues der letzteren. H. Pfeiffer hält die Harngifte für peptonartige Stoffe, glaubt, daß sie den anaphylaktischen Shock verursachen, im Blute durch parenteralen Eiweißabbau entstehen und durch die Niere eliminiert werden.

Die Toxizität des Harnes anaphylaktischer Meerschweinchen bestätigte Heyde [1, 2], führt sie aber ebenso wie die Giftigkeit des Verbrennungsharnes nicht auf intermediäre, sondern auf niedermolekulare Spaltprodukte des Eiweißes, speziell auf das Guanidinchlorid zurück (Kohlrausch), welches Symptome erzeugt, die den anaphylaktischen sehr ähneln (s. S. 1058).

Findet man gleich Pfeiffer und Heyde, daß der anaphylaktische Harn oder in demselben enthaltene Stoffe bei normalen Meerschweinchen anaphylaxieartige Symptome auslösen, so darf man übrigens nicht gleich folgern, daß man es mit den „anaphylaktischen Giften“ zu tun hat. Wie vorsichtig man in dieser Hinsicht sein muß, zeigen die Versuche von Busson & Kirschbaum, nach denen

auch normaler Meerschweinchenharn — intravenös injiziert — bei Meerschweinchen Symptome und Obduktionsbefund der Anaphylaxie hervorruft, auf Hunde aber ganz anders wirkt; die Toxizität beruht hier auf dem Gehalt an Kalisalzen, da KCl in äquivalenter Menge analoge Intoxikationen erzeugt.

H. & L. Hirschfeld wiesen im Plasma und Serum von Meerschweinchen, die im anaphylaktischen Shock verendet waren, vasokonstringierende Substanzen für überlebende Froschgefäße nach; doch war der Befund nur in einem Teil der Fälle positiv. Diese Stoffe konnten im Plasma vorhanden sein, im Serum aber fehlen. Auch nach intravenöser Injektion der „Anaphylatoxine" von Friedberger, die selbst auf Froschgefäße nicht wirken, wurden im Plasma der vergifteten Tiere vasokonstringierende Substanzen nachgewiesen, die sich demnach erst im Organismus entwickelt haben konnten; ob durch Eiweißzerfall oder intravaskuläre Gerinnungsvorgänge, lassen die Autoren unentschieden.

Die Suche nach dem Gift, das man allein mit Sicherheit als das anaphylaktische bezeichnen könnte, weil es im typisch anaphylaktischen Experiment neu entsteht, hatte also bisher keinen Erfolg.

2. Antigen-Antikörperreaktion in vitro und Prüfung der Reaktionsprodukte am Tiere.

Einen breiten Raum nehmen in der Entwickelung der Anaphylaxie die Experimente ein, welchen die Absicht zugrunde liegt, das gesuchte anaphylaktische Gift in vitro aus den Komponenten darzustellen, welche für seine Bildung im Organismus in Betracht kommen.

Den ersten derartigen Versuch hat Weichardt [1] im Jahre 1901 angestellt. Er vermischte menschliche Placentarzellen mit einem spezifischen (syncytiolytischen) Antiserum vom Kaninchen und injizierte das Gemenge Kaninchen, welche zum Teil unter krampfartigen Erscheinungen nach einigen Tagen verendeten. Frisches (komplementhaltiges!) Antiserum war wirksamer als abgestandenes. Mit Kaninchenplacenta waren die Ergebnisse negativ.

Ferner gehören hierher auch alle späteren Experimente, in welchen Gemische von Immunserum und Antigen anaphylaktische Symptome bei normalen Tieren auslösten. Richet [19] führte sie an Hunden aus, Friedemann [2] u. a. am Kaninchen und schließlich glückten sie nach anfänglichen Mißerfolgen auch an Meerschweinchen (Doerr & Moldovan [1], Biedl & Kraus [6], Preisich & Heim, Kraus & Amiradžibi etc.); nur waren hier die Erscheinungen schwach, verliefen protrahiert und akuter Exitus wurde nicht beobachtet. Man bemühte sich daher, **vitro-Gifte mit Vollwirkung** für Meerschweinchen zu bekommen.

Doerr & Russ [2] ließen präzipitierende Sera auf präzipitables Antigen einwirken, wuschen die entstandenen Niederschläge mit NaCl und konnten durch intravenöse Injektion derselben beim Meerschweinchen anaphylaktische Symptome erzeugen, die von hochgradigem Komplementschwund begleitet waren; die Erscheinungen waren aber gerade so abgeschwächt und protrahiert wie nach Antigen-Antiserumgemischen, akuter Exitus war nicht zu erzielen.

Diese Angaben wurden von Friedberger & Vallardi, Moro & Tomono bestätigt. Damit war ein neues Argument für die These gewonnen, daß das Anaphylaktogen und sein Antikörper mit dem Präzipitinogen und dem Präzipitin identisch sind, da das Reaktionsprodukt der Präzipitation in vitro die für Anaphylaxie typischen Erscheinungen erzeugte. Der Einwand, daß die Giftwirkung der Präzipitate darauf beruht, daß eine der Komponenten, das Antigen oder das Immunserum, schon primär toxische Stoffe enthalten, die bei der Ausflockung einfach in den Niederschlag mitgerissen werden (Biedl & Kraus),

trifft nicht zu, da sich leicht zeigen läßt, daß aus völlig atoxischen Antigenen und Immunseren z. B. Pferdeserum und Antipferdeserum stark wirkende Präzipitate (Doerr & Russ [5]) zu erhalten sind.

Diese Versuche gaben auch den Anlaß, die Präzipitate als Matrix der anaphylaktischen Noxe zu betrachten und bildeten so die Basis der „Anaphylatoxin"gewinnung aus Präzipitaten (s. w. u.); das Interesse an denselben blaßte allerdings wegen der fehlenden Vollwirkung, die kurz darauf auf einem anderen Wege erreicht wurde, bald ab. In jüngster Zeit nahmen aber Doerr & Russ die Experimente mit Präzipitaten neuerlich auf und zeigten, daß man aus atoxischen Komponenten (Pferdeserum und Antipferdeserum vom Kaninchen) durch einfaches Ausspräzipitieren und längeres Stehenlassen (2 Stunden bei 37 ^{0}, 22 Stunden bei Zimmertemperatur) doch auch Substrate gewinnt, welche, Meerschweinchen intravenös injiziert, akut töten, wobei der Obduktionsbefund vollkommen dem für Anaphylaxie charakteristischen gleicht. Die Giftwirkung adhärierte entweder den Präzipitaten oder den überstehenden Flüssigkeiten; hierauf sowie auf die Giftbildung überhaupt übte das Mengenverhältnis von Antigen und Antiserum einen entscheidenden Einfluß. Die Toxizität der Präzipitate oder der überstehenden Flüssigkeiten konnte durch Zusatz minimaler Mengen von Natronlauge aufgehoben werden. Ein Einfluß des Komplementes auf den vitro-Prozeß war nicht zu konstatieren; die Gifte entstanden auch bei völliger Komplementfreiheit der beiden Komponenten.

Friedberger & Lurà haben dagegen eingewendet, daß bei diesen Vollwirkungen von Präzipitaten oder Reaktionsgemischen das Komplement zwar nicht in vitro, wohl aber im Organismus interveniert, daß es sich also nicht um ein „fertiges Gift" handle, sondern um ein im Körper gebildetes. Nun liegt aber kein Beweis für die Teilnahme des Komplementes im Sinne Friedbergers vor; lösen Präzipitate protrahierte Symptome aus, dann ist freilich der Komplementschwund höchst intensiv, bei akutem Exitus kann er aber ebenso gering sein bzw. fehlen wie bei aktiver Anaphylaxie oder der Wirkung der Friedbergerschen „Anaphylatoxine". Daß es sich bei akut tötenden Präzipitaten um ein „fertiges vitro-Gift" handelt, ist freilich zweifelhaft, ebenso zweifelhaft wie bei den gleich zu besprechenden „Anaphylatoxinen"; die akut tötenden Präzipitate und Reaktionsgemische lösen aber in reinster Form das Ausgangsproblem, Antigen und Antiserum in vitro derart zu modifizieren, daß sie bei gleichzeitiger Einbringung in die Zirkulation mit jenem maximalen Effekt abreagieren, wie man ihn sonst nur bei präventiver Zufuhr des Antikörpers beobachtet.

Schwer ist es, zu den Versuchen von Vaughan, Vaughan jr. & Wright Stellung zu nehmen, nach welchen Serum oder Organextrakte von aktiv anaphylaktischen Meerschweinchen nach $^{1}/_{2}$-stündigem Kontakt mit Antigen akut tötende Gifte liefern (intracardiale Injektion), Sera oder Organextrakte normaler Tiere nicht. Bei längerem Kontakt sollen die Gifte wieder durch weitergehenden Abbau zerstört werden. Diese Versuche stehen im Widerspruch mit den Erfahrungen über passive Anaphylaxie, über den Mangel von Antikörper in Organen anaphylaktischer Tiere, mit den Angaben, daß Normalserum aus Antigenen Gifte bildet (Friedberger) etc.

Die meisten Autoren arbeiteten bei der vitro-Gewinnung Anaphylaxie erzeugender Substrate mit Komplement, richtiger komplementhaltigem Normalserum. Friedemann ließ frisches Kaninchen-

serum (Komplement) auf ambozeptorbeladene Rindererythrocyten einwirken, zentrifugierte vor eingetretener Lyse und injizierte die überstehende Flüssigkeit normalen Kaninchen, welche mit typisch-anaphylaktischen Symptomen reagierten. Verwendet man statt Komplement inaktives Normal-Kaninchenserum, so sind die Abgüsse unwirksam. Die Tiere reagieren auch dann, wenn man sensibilisierte Erythrocyten durch Komplement löst und die Lösung endovenös einspritzt. FRIEDEMANN nahm an, daß das „anaphylaktische Gift" nicht in den Erythrocyten präformiert ist, sondern erst durch den Chemismus der Cytolyse, und zwar noch vor dem Austritt des Hämoglobins in Lösung geht. Da bei der passiven Serumanaphylaxie der Kaninchen ähnliche Beziehungen obwalten wie bei der Erythrocytenanaphylaxie, so dachte FRIEDEMANN auch hier an einen analogen Mechanismus, äußerte sich aber über die Rolle des Komplementes in unbestimmter Weise.

Die ausgedehntesten Experimente über anaphylaktische vitro-Gifte aus Antigen, Antikörper und Komplement verdanken wir FRIEDBERGER und seinen Mitarbeitern; er nennt die nach seiner Methode gewonnenen toxischen Stoffe „Anaphylatoxine".

FRIEDBERGER[4] arbeitete zunächst mit artfremdem Serumeiweiß und dem zugehörigen Antikörper. Er ließ in vitro Präzipitation eintreten, reinigte den Niederschlag durch Waschen auf der Zentrifuge, digerierte denselben mit frischem Meerschweinchenserum, zentrifugierte abermals und konnte nun mit den vom Präzipitat befreiten Abgüssen, welche lediglich Meerschweinchenserum und eventuell Stoffe enthielten, die aus dem Präzipitat in Lösung gegangen waren, schwere anaphylaktische Symptome, ja bei entsprechender Dosierung der einzelnen Komponenten regelmäßig akuten Exitus erzeugen. Extrakte von geringerer Wirksamkeit konnten aus Präzipitaten auch mit NaCl-Lösung und inaktivem Meerschweinchenserum erhalten werden, selbst dann, wenn Antigen und Immunserum in komplementfreiem (inaktiviertem) Zustande zur Präzipitation benützt wurden. Durch das einmalige Digerieren mit frischem Meerschweinchenserum wurden die Präzipitate nicht erschöpft, sondern lieferten bei Wiederholung der Prozedur noch immer giftige Extrakte; erst beim dritten Male konnten keine größeren „Anaphylatoxinmengen" ausgelaugt werden.

Um wirksames „Anaphylatoxin" zu bekommen, müssen ganz bestimmte Mengenverhältnisse von präzipitabler Substanz und Präzipitin eingehalten werden. Einseitige Erhöhung der Antigenquantität oder des Antikörpers, ebenso starke Verminderung einer der beiden Komponenten ergaben negative Resultate; mittlere Dosen lieferten Niederschläge, aus denen die Giftextraktion mit normalem Meerschweinchenserum optimal gelang. Dabei scheint weniger das Volum als die Zusammensetzung des Präzipitates auf die Extrahierbarkeit von Giften Einfluß zu nehmen (FRIEDBERGER & VALLARDI, F. & NATHAN).

Die kleinsten Antigenmengen, die im Reagenzglase notwendig sind, um wirksame Giftdosen zu erzeugen, differieren nur wenig von jenen, welche bei der Reinjektion aktiv oder passiv anaphylaktischer Tiere ausreichen, um Symptome zu erzielen. FRIEDBERGER & VALLARDI bekamen mit 0,02 ccm Hammelserum noch ein akut wirkendes Gift, mit 0,001 noch eines, das deutliche Erscheinungen auslöste.

Die zur Digestion der Präzipitate erforderlichen Komplementquanten sind stets beträchtlich (3—6 ccm) und der Giftigkeit der vom Präzipitat wieder befreiten Abgüsse in der Regel gerade proportional. Dieser Umstand bringt es mit sich, daß man eine wirksame Giftdosis meist nur in einem größeren Flüssigkeitsquantum erhält, welches man zwar intravenös, nicht aber zur Gänze intracerebral injizieren kann. Nimmt man daher an, daß die Meerschweinchen vom Gehirn aus ebenso empfindlich sind wie von der Blutbahn (s. S. 986), so ergibt sich bei intracerebraler Einspritzung eine scheinbare Unempfindlichkeit, die darauf beruht, daß es eben auf diesem Wege unmöglich ist, eine Dosis efficax einzuverleiben (FRIEDBERGER[6] gegen BIEDL & KRAUS). — Allzu große Komplementmengen sind für die Giftbildung ungünstig.

Nur das intakte Komplement entfaltet volle Wirksamkeit. Mittel- oder Endstück allein spalten keine Gifte ab; nach ihrer Wiedervereinigung wirken sie schwächer als natives Komplement (FRIEDBERGER & ITO[3]).

Die Zeit, welche das Komplement (frisches Meerschweinchenserum) braucht, um das „Anaphylatoxin" aus dem Präzipitat auszulaugen, ist zumeist recht beträchtlich; FRIEDBERGER[4], FRIEDBERGER & VALLARDI mußten stunden-, ja tagelang digerieren, um gute Giftlösungen zu erhalten, wenn auch allzulange Komplementeinwirkung wieder als schädlich befunden wurde. Nur bei sehr großen Präzipitatmengen und reichlichstem Komplementzusatz konnte FRIEDBERGER[4], FRIEDBERGER & SZYMANOWSKI schnellere Giftbildung konstatieren (15—90 Minuten).

Nach LATTES ist es irrelevant, ob die Präzipitate spezifisch oder unspezifisch sind. Antihammelserum flockt nicht nur Hammel-, sondern auch Ziegen-, Rinder-, Schweine- und Pferdeserum aus; alle diese Niederschläge geben bei gleichen quantitativen Verhältnissen mit Normalmeerschweinchenserum gleiche Gifte.

Wirksames „Anaphylatoxin" kann auch aus gekochten Präzipitaten erhalten werden (FRIEDBERGER & JERUSALEM), was sich daraus erklären soll, daß nach FRIEDBERGER & PINCZOWER Antikörper nach ihrer Bindung an das Antigen koktostabil werden. Dieser Schluß beruht auf der von BESSAU bestrittenen, von KUMAGAI aber bestätigten Beobachtung, daß einfach gekochte Bakterien einem agglutinierenden Serum das Agglutinin völlig zu entziehen vermögen, agglutininbeladene und dann gekochte aber nicht oder nur in schwächerem Grade. Da sich bakterielles und Serumantigen hinsichtlich des Verhaltens gegen Kochen wesentlich unterscheiden, so ist die Beobachtung von FRIEDBERGER & PINCZOWER nicht ausreichend, um die Giftbildung aus gekochten Präzipitaten im Sinne FRIEDBERGERS zu motivieren.

In ähnlicher Weise wie aus artfremdem Serumeiweiß konnte die Giftproduktion aus Blutschatten und Erythrocyten durch frisches Meerschweinchenserum und entsprechende Ambozeptoren bewerkstelligt werden. Die optimalen Verhältnisse von Antigen und Antikörper waren bei den Blutschatten dieselben wie beim Serumeiweiß; jeder einseitige Ueberschuß oder jede zu starke Reduktion eines Faktors beeinträchtigte die Giftigkeit der Extrakte (FRIEDBERGER & VALLARDI). Bei den Vollerythrocyten dagegen wurde die Giftbildung weder durch große Antigendosen noch durch hohe Antikörpermengen gestört, vielmehr bestand hier ein gerade proportionales Verhältnis (FRIEDBERGER & VALLARDI). Auch war die notwendige Dauer der Komplementeinwirkung bei Schatten ebenso lang wie bei Serumeiweiß und betrug meist mehrere Stunden oder ganze Tage; bei Erythrocyten wurden schon nach zehn Minuten toxische Extrakte erhalten. FRIEDBERGER & VALLARDI glauben, daß bei der Verwendung von Blutkörperchen nicht nur das „Anaphylatoxin", sondern auch das in Lösung gehende Hämoglobin die Giftigkeit der Abgüsse bestimmt, bei kurzer Digestionsdauer sogar ausschließlich. Die Giftwirkung intravenös injizierten Hämoglobins, welches durch irgendwelche unspezifische Eingriffe aus den Erythrocyten frei gemacht wird, ist übrigens durch BATELLI, GOTTLIEB & LEFMANN, FRIEDEMANN festgestellt; bei dem Verhalten der Stromata bezeichnet FRIEDBERGER eine Produktion seiner „Anaphylatoxine" innerhalb von wenigen Minuten als höchst unwahrscheinlich.

Ebenso wie durch den Kontakt mit Präzipitaten oder ambozeptorbeladenen Erythrocyten wird Normalmeerschweinchenserum auch durch die Einwirkung sensibilisierter Bakterien für die gleiche Tierspecies zum akut tödlichen Gifte (FRIEDBERGER & GOLDSCHMIDT). Ja die Bakterien scheinen sich ganz besonders für die Anaphylatoxingewinnung zu eignen, und da sich außerdem herausstellte, daß der Ambozeptor ohne besonderen Einfluß auf den vitro-Vorgang ist, so wurden sie in der Folge als bequemes Material fast ausschließlich zur Darstellung und zum Studium der FRIEDBERGERschen Gifte verwendet; hiebei war auch zum Teil der Wunsch maßgebend, über das Wesen der Infektion und ihrer Begleiterscheinungen Aufschlüsse zu erlangen.

Die Gifte von FRIEDBERGER d. h. also die durch die eben geschilderten Prozeduren giftig gewordenen Meerschweinchensera, werden durch halbstündiges Erhitzen auf 55° nicht alteriert, durch ebensolanges Erwärmen auf 58° C etwas abgeschwächt, durch kurze Einwirkung von 65° völlig zerstört. Sie lassen sich trocknen, im trockenen Zustande lange Zeit aufbewahren und durch Auflösen in geringeren

Flüssigkeitsmengen konzentrieren; trocken auf 100° C erhitzt büßen sie ihre Toxizität nicht ein. Durch Alkohol werden sie unverändert gefällt, Extraktion mit Aether und $CHCl_3$ schwächt sie nicht ab; sie sind adialysabel. Beim Dialysieren fällt aus den giftigen Meerschweinchenseren Globulin aus, welches atoxisch ist, während das in Lösung bleibende Albumin anaphylaxieartig wirkt (Friedberger & Jerusalem).

Säuert man anaphylatoxinhaltiges Meerschweinchenserum an (mit HCl), so wird es hitzebeständig; mit Natronlauge versetzt büßt es seine akute Wirksamkeit schon bei Zimmertemperatur ein, indem die damit gespritzten Meerschweinchen nur chronisch innerhalb von 24 Stunden eingehen. Säuert man Anaphylatoxin an, kocht, fügt dann Natronlauge im Ueberschuß zu und neutralisiert, so wirken die Flüssigkeiten zwar akut toxisch, erzeugen aber keine Lungenblähung (Friedberger & Moreschi).

Wiederholtes Einfrieren und Wiederauftauen des Antigens, des Meerschweinchenserums oder des fertigen Anaphylatoxins schwächt die Wirksamkeit des letzteren nicht ab (Versuche von Boehnke & Bierbaum an Bakterienanaphylatoxinen aus Rotlaufbacillen). — Leukocyten wirken in vitro hemmend auf die Entstehung von Anaphylatoxinen aus Bakterien (Friedberger & Szymanowski, Massone, Miyaji); diese Behinderung scheint eine mehr mechanische zu sein und größtenteils auf Phagocytose zu beruhen, da Leukocytenextrakte ohne Einfluß sind.

Beim Meerschweinchen entfalten die intravenös injizierten Anaphylatoxine von Friedberger ähnliche physiologische Effekte, wie man sie bei echter Anaphylaxie beobachtet, und auch der autoptische Befund der verendeten Tiere ist in beiden Fällen meist der gleiche. Gerade in dieser Hinsicht wurden zahlreiche Einwände von Biedl & Kraus[4,11] erhoben, die aber durch Friedberger, Graetz, Moreschi, Cesa Bianchi, Neufeld, Sachs, H. Pfeiffer, Friedberger & Ito, Goretti, Rosenow u. a. widerlegt werden konnten. Ein durchgreifender Unterschied zwischen anaphylaktischer und Anaphylatoxinvergiftung besteht also keinesfalls; doch scheinen bei letzterer zuweilen intravaskuläre Gerinnungen vorzukommen, die bei aktiver Anaphylaxie mit Pferdeserum nicht beschrieben wurden (Biedl & Kraus, Doerr & Russ).

Nach Friedberger gibt es nur **ein** Anaphylatoxin, d. h. es entsteht immer derselbe Stoff, gleichgültig welche Antigenantikörperkombination zur Darstellung diente. Nur der Vorgang der Giftbildung ist also spezifisch, nicht aber das Gift selbst, welches in allen Fällen die nämliche physiologische Wirkung hat. Es ist auch kein Antigen, kein Haptin im Sinne Ehrlichs; eine Erzeugung von Antitoxin, eine Immunisierung gegen Anaphylatoxin ist unmöglich.

Das Tatsächliche dieser grundlegenden Beobachtungen wurde alsbald von allen Seiten bestätigt; aus der großen Zahl einschlägiger Arbeiten seien hervorgehoben die von Friedberger und seinen Mitarbeitern Reiter, Goldschmidt, Ito, Lurà, Mita, Vallardi, Girgolaff, Szymanowski, Schütze, Nathan, Frösch, Joachimoglu, ferner von Aronson, Besredka & Stroebel, Bessau, Boehncke, Dewitzki, Dold, Dold & Aoki, Goretti, R. Kraus, Miyaji, Moreschi & Tadini, Marxer, P. Th. Müller, Moro & Tomono, Neufeld & Dold, Sachs & Ritz, Seitz, Rosenow, M. Wassermann & Keysser, Vay, Vaughan, Weil, Salus & Schleissner.

Nur geben manche Autoren (Moro & Tomono, Vay, Doerr & Russ, Busson & Takahashi) ausdrücklich an, daß die Giftentstehung nicht mit Sicherheit zu erzielen ist, d. h. daß sie trotz genauester Einhaltung der von

Friedberger als optimal bezeichneten quantitativen Bedingungen und trotz Verwendung eines Normalmeerschweinchenserums mit reichem Komplementgehalt auch ausbleiben kann, ohne daß man im Einzelfalle sagen könnte, wovon das Mißlingen abhängt. Auch dort, wo diese Erscheinung nicht besonders erwähnt wird, geht sie aus dem Studium der Versuchsprotokolle oft genug hervor.

M. Wassermann & Keysser[1] haben behauptet, daß schon das artgleiche intravenös injizierte Serum an sich für Meerschweinchen in 50 Proz. der Fälle pathogen ist, und Zadik fand, daß Meerschweinchenserum bei bloßem Stehen am 2. Tag giftig werden kann, dann bis zum 4. Tag seine Toxizität unverändert beibehält, um erst am 6. Tag wieder in seiner Toxizität abzunehmen; bei anderen Proben blieben diese Veränderungen aus. Gerade in dieser Hinsicht liegen jedoch fast von allen Autoren, die über Anaphylatoxine gearbeitet haben, Kontrollexperimente vor, welche die völlige Ungiftigkeit des Meerschweinchenserums für Meerschweinchen überzeugend darlegen. Ganz frisches, artgleiches Serum (bis zu einer Stunde nach der Blutentnahme gewonnen) kann zwar nach Moldovan anaphylaktische Symptomenbilder erzeugen; doch fällt dieser Umstand bei der Technik der Anaphylatoxindarstellung weg. — Desgleichen ist die von Biedl & Kraus[7] vertretene Ansicht, daß die giftigen Eigenschaften des Anaphylatoxins von der primären Toxizität des Antigens oder Immunserums herrühren, nicht haltbar, schon aus dem Grunde, weil es gelang, aus ganz atoxischen Komponenten (Pferdeserum und Pferdepräzipitin) regelmäßig hochwirksame „Anaphylatoxine“ zu erhalten (Friedberger[11]); doch hat es nach Moro & Tomono den Anschein, als ob sich doch Hammelserum, Rinderserum, also toxische Serumantigene zur Anaphylatoxingewinnung aus Präzipitaten besser eignen würden als Pferdeserum.

Die Deutung der Anaphylatoxine ist eine sehr verschiedene.

Aus den ersten Arbeiten von Friedberger und seinen Mitarbeitern ergibt sich bei unvoreingenommener Kritik bloß die Tatsache, daß frisches Meerschweinchenserum durch den Kontakt mit Präzipitaten, sowie mit ambozeptorbeladenen Bakterien oder Erythrocyten die Eigenschaft gewinnt, auf Meerschweinchen bei intravenöser Injektion schädigend einzuwirken, wobei die Erscheinungen meist den typisch anaphylaktischen ähneln.

Friedemann[2] und Friedberger[8] zogen jedoch aus ihren Versuchen viel weiter gehende Schlüsse, die bisher ihres hypothetischen Charakters nicht entkleidet werden konnten. Sie identifizieren die in ihren „Anaphylatoxinen“ enthaltene Noxe mit dem Stoff, der im anaphylaktischen Shock entsteht und denselben verursacht, halten den Vorgang, der sich im Reagenzglase und im Tiere vollzieht, für den gleichen und bezeichnen denselben als Verdauung. Sie stellen sich die Bildung des „Anaphylatoxins“ in vitro als einen chemischen Abbau der relativ ungiftigen Eiweißkörper des Antigens durch Ambozeptor und Komplement zu hochtoxischen Zerfallsprodukten vor; dieses Stadium der Giftbildung sei transitorisch, da die Zerlegung weiter fortschreitet, und aus den toxischen Zwischenprodukten wieder ungiftige, niedriger zusammengesetzte Stoffe entstehen. Deshalb erhält man bei zu langer Digerierung mit frischem Meerschweinchenserum keine wirksamen Extrakte (vgl. auch S. 1038 über die Entstehung von Anaphylatoxin in der Bauchhöhle von Meerschweinchen). Friedberger formuliert diesen Gedankengang am schärfsten, da ihm „das ganze, ursprünglich so verwickelt erschienene Problem der Anaphylaxie nichts anderes ist, als ein Spezialfall der parenteralen Eiweißverdauung“, „als die giftige Wirkung dabei unter Einfluß des Komplementes aus Antigen und Antikörper entstehender Abbauprodukte“.

Dagegen erheben sich nun mehrfache Bedenken. Um die vitro-Gifte von Friedberger und Friedemann für das gesuchte „Anaphy-

laxie-Gift" erklären zu können, dürften sie sich nur aus denjenigen Komponenten herstellen lassen, die bei dem anaphylaktischen Experiment in Funktion treten, und der vitro-Prozeß müßte die Grundbedingungen der Vorgänge im lebenden Körper widerspiegeln. Schließlich könnte man noch den Nachweis der Entstehung eines mit dem vitro-Gift identischen Stoffes im anaphylaktischen Shock verlangen (Auer). Durch die ursprüngliche Technik der Autoren schien die erste Forderung bis zu einem gewissen Grade erfüllt; es werden Eiweißantigen und Antikörper zur Reaktion gebracht und als drittes Element Stoffe verwendet (frisches Normalserum), die als solche zwar nicht im tierischen Organismus vorkommen, die aber doch in einer etwas abweichenden Form, als Blutplasma, daselbst existieren.

Im einzelnen sind aber erhebliche Abweichungen zu konstatieren. So ist die Zeit, die das frische Meerschweinchenserum („Komplement") braucht, um im Kontakt mit Präzipitaten giftig zu werden, meist recht beträchtlich. Darin liegt natürlich ein Widerspruch zu dem so schnellen Ablauf der anaphylaktischen Reaktion im Tiere. Friedberger weist demgegenüber darauf hin, daß im Tiere mehr Komplement zur Disposition steht, daß auch eine schnellere Giftbildung („akute Anaphylatoxinbildung") in vitro möglich ist (Friedberger[4], Friedberger & Szymanowski, Aronson), und gibt sogar an[20], daß sie regelmäßig eintritt, wenn man die Bedingungen des Reagenzglases soweit denen des Organismus anpaßt, daß alle Komponenten vorher auf Körpertemperatur gebracht werden. Für eine derartige Konstanz schneller Giftbildung liegen aber keine ausreichenden Beweise vor; vielmehr arbeiten fast alle Autoren mit protrahierter Digestionsdauer und Friedberger selbst bezweifelte sogar, ob die aus sensibilisierten Erythrocyten gewonnenen Gifte „Anaphylatoxine" sein können, weil sie so schnell entstehen. Friedberger & Castelli (zitiert bei Friedberger & Vallardi) stellten ferner Präzipitate unter mannigfacher Variierung von Antigen und Antikörper her und fanden, daß sie in einer Versuchsreihe in keinem einzigen Falle akut oder innerhalb 24 Stunden tödlich wirkten; dagegen waren die aus Präzipitaten von genau gleicher Zusammensetzung gewonnenen anaphylatoxinhaltigen Komplementabgüsse ausnahmslos akut tödlich. Das ist ein unlösbarer Widerspruch; wenn große Komplementmengen bei Körpertemperatur sofort Gift abspalten, so ist die Unwirksamkeit der Präzipitate im Tierkörper im Sinne von Friedberger unverständlich.

Später ergaben sich noch schwererwiegende Einwände, indem sich herausstellte, daß man ein oder das andere Element, welches für die anaphylaktische Reaktion in vivo erforderlich ist, weglassen oder so variieren kann, daß es im anaphylaktischen Versuch unwirksam wäre, ohne dadurch das Pathogenwerden des Normalmeerschweinchenserums für die gleiche Species zu beeinträchtigen.

So erhält man Anaphylatoxine aus gekochten Antigenen (koaguliertem Eiereiweiß, Pferdeserum, gekochten Bakterien) ebenso leicht, ja besser und schneller, als aus nativen (Friedberger, F. & seine Mitarbeiter Szymanowski, Schütze, Nathan, Neufeld & Dold, Dold etc.), und zwar auch dann, wenn man das Antigen vor der Einwirkung des Antikörpers erhitzt, oder wenn man das Komplement direkt auf gekochtes Antigen ohne Ambozeptor einwirken läßt (vgl. den folgenden Absatz). Da die Hitze zumindest bei artfremdem Serum die Spezifität und das antigene Vermögen zerstört oder stark reduziert, so kann die Giftbildung aus gekochtem Antigen nicht gut als Ambozeptor-Komplementwirkung aufgefaßt werden. Ferner ist es ganz sichergestellt, daß gerade die klassischen Antigene anaphylaktischer Prozesse im erhitzten Zustande auf das überempfindliche Tier gar nicht wirken, daß also in diesem Falle der Vorgang im Organismus

diametral von dem abweicht, was sich bei der Friedbergerschen Methodik in der Eprouvette abspielt.

Daß auch der Ambozeptor bei der Bildung der Gifte von Friedberger keine wesentliche Rolle spielt, geht daraus hervor, daß man in der Versuchsanordnung das Immunserum durch Normalserum oder heterologe Immunsera ersetzen kann (Friedberger, Kraus), ja daß die Erzeugung giftiger Extrakte auch dann möglich ist, wenn man diese Komponente ganz fortläßt und einfach Eiweißantigene mit frischem Meerschweinchenserum behandelt.

Friedberger & Nathan[2] erhielten akut tötende Gifte, wenn sie normales, bei 56—60° C inaktiviertes Pferdeserum mit 4—8 ccm Normalmeerschweinchenserum vermengten und 24 Stunden stehen ließen; 4—4,5 ccm der Gemische intravenös wirkten letal. Die Antigenmengen, welche hierzu ausreichten, waren auffallend gering: schon 0,001 ccm Pferdeserum genügte, während nach Friedberger & Vallardi erst 0,02 ccm Hammelserum mit Komplement und Ambozeptor eine Dosis letalis lieferten. Ebenso wurde ein 24 Stunden digeriertes Gemenge von 8 ccm frischen Pferdeserums mit 0,1 ccm inaktivem Meerschweinchenserum giftig; die Dosis letalis betrug 4,5 ccm. Auch diese Versuche scheinen sehr wechselnde Resultate zu geben; in zahlreichen eigenen, mannigfach variierten Nachprüfungen wurde kein einziger akuter Tod erzielt.

Ebenso kann man bei Benutzung anderer Antigene den Ambozeptor (das antikörperhaltige Serum) ohne Schädigung der Giftbildung eliminieren. Bei den Bakterienanaphylatoxinen ist dieser Faktor so überflüssig, daß man ihn jetzt ganz allgemein vernachlässigt (vgl. Bakterienanaphylaxie). Auch Hühnerspirochäten (Mutermilch) und Trypanosomen (Friedberger & Szymanowski, Marcora, Mutermilch) machen Meerschweinchenserum toxisch, ohne daß die Gegenwart spezifischer Immunkörper erforderlich oder auch nur förderlich wäre.

Alle diese Versuche sprechen gegen die Identität der vitro-Prozesse mit den Vorgängen im anaphylaktisch reagierenden Tiere, da das antikörperfreie und bloß komplementreiche normale Tier durch die Injektion von Eiweißantigenen z. B. Pferdeserum nicht geschädigt wird, andererseits auch gegen die Auffassung, daß die Giftbildung im Reagenzglase eine Ambozeptor-Komplementreaktion sei.

Um die Schwierigkeiten aus dem Wege zu räumen, nimmt Friedberger an, daß das frische Normalmeerschweinchenserum außer Komplement auch normale Ambozeptoren enthält (die dann freilich für alle möglichen Antigene vorgebildet sein müßten). Daß das gesunde Tier auf die Erstinjektion von heterologem Eiweiß nicht reagiert, während sein Serum mit letzterem in vitro Gift produziert, soll sich aus dem langsamen Tempo der Giftbildung erklären, welches eine Anhäufung akut tödlicher Mengen im Organismus verhindert, während in der Eprouvette eine fertige letale Dose erzeugt und dann einverleibt wird. Wäre es aber richtig, daß das „Anaphylatoxin" das gesuchte anaphylaktische Gift ist, und daß die Differenz in der Reaktion normaler und sensibilisierter Tiere bloß auf der verschiedenen Schnelligkeit der Giftproduktion ohne und mit Ambozeptor beruht, dann müßte man auch im Reagenzglase einen wesentlich beschleunigenden Einfluß des Ambozeptors auf die Giftbildung gegenüber reiner Komplementeinwirkung wahrnehmen, was aber nicht der Fall ist (Moreschi & Vallardi); Aronson erhielt aus trockenen und zerriebenen Bacillen durch Kontakt mit bloßem Meerschweinchenserum schon in einer Minute wirksame Gifte.

Uebrigens ist es gar nicht notwendig, daß der Stoff, der dem Meerschweinchenserum die Pathogenität verleiht, ein Anaphylaktogen oder überhaupt ein Antigen ist. Das geht zum Teil schon aus den Experimenten mit gekochten Antigenen, Antikörpern und Komplement, noch mehr aber aus Anordnungen hervor, in welchen das Gift beim Kontakt von bloßem Meerschweinchenserum mit koaguliertem Eiweiß, mit auf 100° C erhitztem Pferdeserum (Friedberger, F. & Castelli),

mit peptonhaltigem Nähragar (BESREDKA & STROEBEL) oder Witte-pepton entstand.

Anaphylatoxin bekamen FRIEDBERGER & MITA sogar aus Tetanustrockentoxin und FRIEDBERGER will auf Grund dessen das Toxin als Anaphylaktogen erklären und alle prinzipiellen Unterschiede zwischen antitoxischer Immunität und Eiweißüberempfindlichkeit in Abrede stellen. NEUFELD & DOLD, DOLD & UNGERMANN konnten dies nur beobachten, wenn die Toxin-Serummischung bakteriell verunreinigt war und nehmen daher die Entstehung von Bakterienanaphylatoxin an; aber FRIEDBERGER[16] berichtet über regelmäßige Giftbildung aus sterilem Toxin und sterilem Meerschweinchenserum. Nun hat ARONSON gezeigt, daß man durch einfaches Aussalzen von steriler gewöhnlicher Nährbouillon mit Ammonsulfat Stoffe erhält, welche ebensolche Gifte liefern wie Tetanustrockentoxin, wodurch alle auf diese Ergebnisse basierten Schlüsse hinfällig werden.

ARONSON[3] erwärmte eine Mischung von Histidinchlorhydrat (0,0004—0,00025 g) und 4 ccm Normalmeerschweinchenserum durch $1^1/_2$ Stunden im Wasserbade auf 38° C und fand, daß die Giftigkeit des Histidins für intravenös injizierte Meerschweinchen um das 250-fache zugenommen hatte, so daß sie nunmehr der des β-Iminazolyläthylamins genau entsprach. Da das Histidin chemisch als β-Imidazolaminopropionsäure aufgefaßt wird, so sieht ARONSON darin einen Beweis, daß das Komplement die Karboxylgruppe abspalten, dekarboxylieren kann. Auch bei der Anaphylaxie soll es sich um einen solchen Abbau von Histidinen und Histonen durch Komplement zu giftigen Basen handeln. Sorgfältige Nachprüfungen (nicht publiziert) ergaben aber, daß das Histidinchlorhydrat viel weniger giftig ist, als ARONSON feststellte, und daß trotz Verwendung reinster wie auch unreiner Histidine und genauer Beobachtung aller Vorschriften nie eine merkliche Erhöhung der Giftigkeit durch Meerschweinchenserum eintrat.

Endlich hat man noch das Komplement auszuschalten versucht, und zwar in der auch sonst üblichen Weise, daß man das frische Meerschweinchenserum vor seiner Verwendung durch $^1/_2$—1 Stunde auf 56—60° erhitzte. Da blieb nun die Giftbildung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle aus, war aber in geringerem Ausmaße doch auch sowohl bei Präzipitaten (FRIEDBERGER[4]) als namentlich bei Bakterien zu konstatieren (SEITZ, R. KRAUS, KRUSE, ARONSON), indem die mit den Inaktivabgüssen intravenös injizierten Meerschweinchen schwächere Symptome darboten und meist nicht akut, sondern protrahiert nach einer oder mehreren Stunden eingingen. Man kann indes diese geringen Giftwirkungen nicht gut als Bildung neuer Gifte durch komplementfreies Serum auffassen; Präzipitate, besonders aber Bakterien erzeugen derartige Erscheinungen milderen Charakters an sich und es ist daher denkbar, daß namentlich große Mengen derselben durch Inaktivsera einfach ausgelaugt werden und an dieselben Antigene und Antikörper oder Endotoxine so wie an irgendeine indifferente Flüssigkeit abgeben. In der Tat wird auch NaCl-Lösung im Kontakt mit Präzipitaten oder erheblichen Bakterienmassen toxisch (ARONSON, FRÖSCH, NEUFELD & DOLD, SEITZ, FRIEDBERGER & MITA, LURÀ). Man darf FRIEDBERGER daher recht geben, wenn er solche Ergebnisse nicht gegen die Bedeutung des Komplementes für die Anaphylatoxingewinnung in vitro gelten lassen will, und für das Wesen der letzteren das Phänomen erklärt, daß minimale, an sich nicht wirkende Dosen von Präzipitat oder Bakterien Normalmeerschweinchenserum in ein akut tötendes Gift verwandeln.

In jüngster Zeit haben aber FRIEDEMANN & HERZFELD durch Behandlung von $^1/_2$—1 Prodigiosusagarkultur mit diluiertem (5 Proz.) inaktivem Serum *akut tötende* Gifte bekommen, die mit unverdünntem Inaktivserum nicht zu erhalten waren.

Durch das Erhitzen auf 60° C wird ferner nicht nur das Komplement zerstört, sondern es gehen auch noch andere schwere Veränderungen vor sich, so daß es fraglich wird, ob gerade das Fehlen des Komplementes an der meist ausbleibenden Giftbildung Schuld trägt. In diesem Sinne scheint es von Bedeutung, daß Doerr & Russ durch Mischen, Auspräzipitieren und Stehenlassen inaktiver Sera und inaktiver Antisera akut tötende Präzipitate, Abgüsse und Reaktionsgemenge erhalten konnten; die Komponenten waren für sich allein ungiftig.

Angesichts dieser Tatsachen wird es natürlich sehr zweifelhaft, aus welchem Stoffe das „Anaphylatoxin" in vitro entsteht und welcher Mechanismus diesem Prozeß zugrunde liegt.

Friedberger stellt als wesentlichste Quelle des Giftes das Antigen hin, welches durch Ambozeptor und Komplement verdaut, d. h. zu hochtoxischen Zerfallsprodukten fermentativ abgebaut wird. Das ist jedoch auch aus anderen Gründen als den angeführten wenig wahrscheinlich; vor allem genügen zur Darstellung des Anaphylatoxins schon Zehntel- oder Hundertelmilligramme Eiweißantigen (0,001 ccm Pferdeserum, $^{1}/_{10}$ Oese feuchter Bakterien) und die Abbaugifte könnten wieder nur einen Bruchteil dieser minimalen Quantitäten betragen, was mit unseren Kenntnissen über die Toxizität selbst der hochgiftigsten Eiweißbausteine nicht in Einklang zu bringen ist. Daher nehmen viele Autoren, welche auf dem Boden der Hypothese des Eiweißabbaues zu Giften stehen, als Matrix den Komplex Ambozeptor-Komplement, wohl auch den Ambozeptor oder das Komplement allein an (Friedemann, Fuld, Wassermann & Bruck, M. Wassermann & Keysser) oder lassen nebenbei eine Beteiligung des Antigens als möglich zu (Neufeld & Dold).

M. Wassermann & Keysser leiten das Gift, welches sie als „Toxopeptid" bezeichnen, aus dem Ambozeptor d. h. aus dem Eiweiß des Immunserums ab; dem Antigen soll bei der Technik der Anaphylatoxingewinnung lediglich die Rolle zukommen, daß es das Eiweiß des Immunserums durch Bindung des Ambozeptors fixiert oder chemisch-physikalisch adsorbiert und dadurch der abbauenden Wirkung des Komplementes zugänglich macht. Sie versuchten diese Auffassung zu beweisen, indem sie an die Stelle des Antigens nicht abbaufähige Substanzen, Kaolin und Baryumsulfat setzten, dieselben mit inaktivem Pferdeserum durch Adsorption beluden und sodann mit frischem Meerschweinchenserum digerierten, welches dadurch pathogen wurde*). In diesen Versuchen, welche durch Neufeld & Dold bestätigt wurden, könnte aber das Pferdeserum die Funktion des Antigens und normale Ambozeptoren des Meerschweinchenserums jene des Antikörpers übernehmen (Friedberger[17]). M. Wassermann & Keysser, Neufeld & Dold haben daher das Pferdeserum durch artgleiches Serum ersetzt, wodurch jedes abbaubare heterologe Eiweiß als Antigen eliminiert wird; sie verwendeten Serum von aktiv präparierten Meerschweinchen (artgleichen Immunambozeptor), ließen es durch Kaolin adsorbieren, digerierten das beladene Kaolin mit frischem Meerschweinchenserum und fanden letzteres nach Entfernung des Kaolins so giftig, daß es akuten Tod unter anaphylaktischen Erscheinungen hervorrief. Sie sehen darin den Beweis, daß das „Toxopeptid" wirklich aus dem Immunambozeptor abgespalten wird; Ritz und Sachs konnten aber statt des Serums

*) Auf einem ähnlichen Mechanismus beruht folgendes Experiment von Manoiloff[2]: Pferde- oder Kaninchenserum liefert mit Chininlösung (6 ccm + 6 ccm 5-proz. Chininsolution) einen Niederschlag; zentrifugiert man denselben ab und digeriert ihn mit frischem Meerschweinchenserum, so wird letzteres zu einem für Meerschweinchen und Kaninchen hochwirksamen Gift, welches unter den Symptomen akuter Anaphylaxie shockartig tötet. Mit Bromlösung konnten solche Gifte nicht erhalten werden. Manoiloff glaubt, daß die Entstehung derartiger „Chininotoxine" bei der Chininidiosynkrasie eine Rolle spielt.

präparierter Meerschweinchen auch das inaktivierte normaler Tiere benützen und so zeigen diese und ähnliche Experimente eben nur das, was auch FRIEDBERGER behauptet, daß frisches Meerschweinchenserum durch jeden Eiweißkörper toxisch werden kann, nicht aber, daß Ambozeptoren als Gift-Matrix fungieren.

Sucht man alle angeführten Beobachtungen unter generelle Gesichtspunkte zu vereinen, so kommt man zu dem Schlusse, daß jedes artgleiche oder artfremde Serum pathogen werden kann, wenn man es entsprechende Zeit mit adsorbierenden Substanzen in Kontakt bringt, mögen die letzteren nun aus Präzipitaten, sensibilisierten Zellen, Bakterien, koaguliertem Eiweiß, inaktiviertem Serum, Wittepepton, Nähragar oder dgl. bestehen. Und da immer ein Gift von gleicher Wirksamkeit gebildet wird, so erscheint es natürlicher, als Matrix des Giftes das giftig gewordene Serum zu betrachten, als die nach Quantität und Qualität so außerordentlich variierenden sogenannten Antigene. Man könnte ja daran denken, daß durch die Adsorption antagonistische Faktoren entfernt werden, welche die Wirkung von Stoffen verhindern, die in jedem Serum präformiert sind (RITZ & SACHS, DOERR, BAUER, MUTERMILCH u. v. a.) oder daß erst nach erfolgter Adsorption antagonistischer Stoffe ein Abbau von unspezifischen Serumbestandteilen zu Giften eintritt (RITZ & SACHS).

Durch ihre Einfachheit bestechend ist die Konzeption, daß frische Sera durch Adsorption gewisser Bestandteile zu „Anaphylatoxinen“ werden. Sie gab die Veranlassung, frische Meerschweinchensera mit adsorbierenden unveränderlichen Stoffen, geglühtem Kaolin, Kieselgur, Tier- und Pflanzenkohle etc. zu digerieren, um sie auf diesem Wege toxisch zu machen.

Bei der Digestion mit Kaolin wurden recht widersprechende Resultate erzielt. BAUER gibt summarisch an, daß sowohl arteigene Sera wie artfremde für Meerschweinchen regelmäßig hochtoxisch werden, wenn man sie mehrere Stunden mit Kaolin schüttelt, und das gleiche berichtet MUTERMILCH, der noch hinzufügt, daß Meerschweinchenserum bei Abstufung der Kaolinmenge um so toxischer wird, je weiter die Adsorption des hämolytischen Komplementes fortschreitet. Desgleichen hatten auch M. WASSERMANN & KEYSSER vereinzelte positive Erfolge; andere Autoren sahen keine oder nur schwache Effekte der Kaolinsera (RITZ & SACHS, FRIEDBERGER & SZYMANOWSKI, NEUFELD & DOLD, ARONSON, SEITZ) und sind geneigt, letztere darauf zurückzuführen, daß sich das Kaolin aus dem Serum nur schwer wieder entfernen läßt und daß Kaolinsuspensionen (2—3 ccm einer 5-proz. Suspension) an sich fähig sind, schwere Allgemeinerscheinungen und erheblichen Temperatursturz (um 6°), also anaphylaktische Symptome bei intravenös injizierten Meerschweinchen hervorzurufen (SACHS & RITZ). Zentrifugiert man die schwach giftigen Kaolinsera scharf und lang genug, so verliert sich mit den Kaolinresten auch die Toxizität (FRIEDBERGER, SACHS, RITZ). Es bestehen aber doch Unterschiede zwischen der Giftigkeit reinen Kaolins und eines durch Adsorption mit Kaolin giftig gewordenen Meerschweinchenserums, indem erstere thermostabil ist, während letztere durch $^1/_2$-stündiges Erwärmen auf 60° C aufgehoben werden kann (RITZ).

Die primäre Giftigkeit des Kaolins führen mehrere Autoren (FRIEDBERGER, NEUFELD & DOLD) auf Embolien und Thrombosen zurück, wohl auch auf Verletzungen der Kapillarendothelien durch die Spitzen der Kaolinpartikelchen, also auf mechanische Momente. Damit stimmt aber nicht, daß die Giftigkeit von Kaolinsuspensionen durch Meerschweinchenserum reduziert werden kann, und zwar durch aktives weit besser als durch inaktiviertes (RITZ). Vielleicht liegt die Sache doch so, daß das Kaolin auf das Plasma im Organismus so wirkt wie auf das Serum in der Eprouvette und ihm dieselben schädigenden Fähigkeiten verleiht. Die Entgiftung des Kaolins durch den Kontakt mit Serum, die gewisse Analogien zur Entgiftung der wässerigen Organextrakte bietet (SACHS), wäre dann jedenfalls leicht verständlich. M. WASSERMANN und KEYSSER sahen ebenfalls Giftwirkungen von intravenös injizierten Kaolinsuspensionen sowohl bei Meerschweinchen als auch bei weißen Mäusen; bei ersteren

waren sie inkonstant, bei letzteren traten sie in heftigster Form (Krämpfe, Dyspnoë, Exitus innerhalb einer Minute) auf, wenn man das Kaolin vorher mit Pferdeserum oder arteigenem Serum beladen hatte. Waren die Kaolinkonzentrationen geringer (1 ccm einer Aufschwemmung von 1:300—1000), so traten Symptome und Exitus erst nach 5—30 Minuten ein. Kaolin allein wurde von den Kontrollen angeblich selbst in größerer Menge vertragen, was im Widerspruch zur primären Kaolingiftigkeit und Entgiftbarkeit durch Serum beim Meerschweinchen steht.

Baryumsulfat macht Meerschweinchenserum nach Mutermilch weniger toxisch als Kaolin; noch schlechter wirkte Talk.

Doerr & R. Pick (nicht publiziert) füllten eine Berkefeldkerze mit Normalmeerschweinchenserum, stellten dieselbe für 1 Stunde in den Thermostaten und zogen mit der Pumpe durch; 3,5 ccm des Filtrates riefen einen schweren Shock mit Lungenblähung und verminderter Blutgerinnbarkeit hervor. In der Eprouvette mit 3—6 Oesen Kieselgur versetzt, wurde Meerschweinchenserum nach 1 Stunde bei 37 ° so toxisch, daß 3,5 ccm einmal schwersten Shock, ein zweites Mal akuten Exitus in 3 Minuten hervorriefen. Wiederholungen ergaben minder gute (Doerr & R. Pick) oder ganz negative Resultate (Friedberger). — Die Kaolinversuche von Bauer mit Meerschweinchenserum konnten Doerr & R. Pick nicht bestätigen. Wohl aber wurde Pferdeserum durch mehrstündiges Schütteln mit Kaolin auffallend giftiger und wirkte nach dem Abzentrifugieren des Kaolins in Dosen von 2,5—3 ccm innerhalb einer oder mehrerer Stunden tödlich auf normale Meerschweinchen; Kaolinreste trugen daran nicht die Schuld, da primär toxisches Rinderserum die Giftigkeit bei absolut gleicher Behandlung einbüßte, wohl aber schienen sich sehr frische Pferdesera besser zu eignen als alte.

Ueberblickt man die Adsorptionsversuche, die sich natürlich noch in ihren ersten Anfängen befinden, so muß man zugeben, daß vereinzelte positive Resultate zahlreichen negativen gegenüberstehen. Indes — und das ist gewiß nicht ohne Wichtigkeit — bei der Anaphylatoxinbildung in vitro kann man ähnliche Beobachtungen machen; manchen Autoren glückte die Gewinnung akut tödlicher Gifte nicht, vielen trotz zahlreicher Versuche ausnahmsweise, anderen scheinbar mühelos und recht konstant. Es scheinen da besondere Umstände mitzuspielen, die zum Teil unbekannt sind und es ist verständlich, daß sich bei der Adsorption durch Kaolin, Kieselgur etc. die Schwierigkeiten der Ermittelung optimaler Verhältnisse mehren. Es ist ja auch möglich, daß der Einfluß, den Antigen-Antikörperreaktionen in erster Linie, in zweiter verschiedene Eiweißstoffe, wie Wittepepton, Bakterien, inaktive Sera auf frisches Meerschweinchenserum ausüben, besonderer Art ist und nicht einfach durch ein beliebiges Adsorbens ersetzt werden kann. Ob man diesen Einfluß so definieren kann, daß frisches Serum toxisch wird, wenn ihm durch Antigene (und ihre Antikörper) Komplement entzogen wird (Citron, Bauer, Mutermilch), ist fraglich, aber nicht absurd; daß inaktive Sera, wie man sie durch Erhitzen oder Stehenlassen gewinnt, nicht giftig wirken (Ritz & Sachs), ist keinesfalls ein Gegenbeweis, da bei diesen Prozeduren die Komplementfunktion, aber nicht der Träger derselben dem Serum verloren geht. Inaktivieren durch Adsorption ist ein ganz anderer Vorgang. Daß bei der Darstellung von „Anaphylatoxin“ aus Präzipitaten, sensibilisierten Zellen oder Bakterien die quantitativen Verhältnisse von Antigen und Ambozeptor so maßgebend sind, läßt sich so erklären, daß die Adsorptionsvorgänge, die das Normalmeerschweinchenserum bei der Anordnung von Friedberger giftig machen, je nach Menge und Konstitution des Adsorbens variieren; auch kann zu lange Adsorption die bereits gebildeten Gifte wieder entziehen, da Ritz & Sachs Anaphylatoxine durch Behandlung mit Kaolin oder Bakterien ihre Toxizität einbüßen sahen.

Die Möglichkeit, daß artgleiche und artfremde Sera durch einfache Adsorption oder doch nahestehende Prozesse in Gifte transformiert werden können, ergibt sich auch daraus, daß der Umwandlungsprozeß von Plasma zu Serum über eine hochgiftige Phase führt, die allerdings einen recht transitorischen Charakter hat, die aber durch Verzögerung der Gerinnung z. B. mittels Hirudin, einigermaßen stabilisiert werden kann (Doerr). Diese Phase, wie wir sie z. B. im eben defibrinierten Blute oder durch rasches Zentrifugieren desselben auch im Serum antreffen, wirkt ganz ähnlich wie die vitro-Gifte von Doerr & Russ, Friedberger u. a., ja sie steht ihnen näher als dem Agens, das sich im wahren anaphylaktischen Shock bildet, weil bei letzterem intravaskuläre Thrombosen fast immer vermißt werden, während sie nach Injektion der erstgenannten Substrate häufig vorkommen (Doerr, Biedl & Kraus). Das rasche Verschwinden dieser initialen Gerinnungstoxizität des Serums — im Blutkuchen bleibt sie ungleich länger erhalten — läßt sich nun nicht nur durch Zerstörung eines labilen Giftes, sondern auch durch das Auftreten antagonistischer Stoffe oder durch Inaktivierung von Fermenten erklären.

Ließe sich die Richtigkeit der Theorie erhärten, daß das Meerschweinchenserum im Anaphylatoxinversuch die Giftquelle ist, so wären natürlich alle Hypothesen hinfällig, welche das Friedbergersche Gift durch die Einwirkung des Antikörpers auf das Antigen entstehen lassen, oder durch die verdauende, abbauende Wirkung des Komplementes auf Antigen oder Ambozeptor; in letzterer Hinsicht muß übrigens betont werden, daß gar keine Erfahrungen zu Gebote stehen, welche gestatten würden, frischem komplementhaltigem Serum Fähigkeiten zuzuschreiben, die man als Verdauung bezeichnen dürfte.

Ob die „Anaphylatoxine“ mit den Substanzen übereinstimmen, welche alle anaphylaktischen Erscheinungen oder auch nur den anaphylaktischen Shock beim Tiere bedingen, und wie sich unter dieser Annahme die Phänomene der Eiweißallergie unserem Verständnis näher bringen lassen, soll auf S. 1053 ff. diskutiert werden.

3. Chemischer Nachweis von Fermenten und Abbauprodukten bei der Antigen-Antikörperreaktion in vitro.

Pfeiffer & Mita[2] vermischen das Serum anaphylaktischer, aktiv präparierter Meerschweinchen in vitro mit dem zugehörigen Antigen, digerieren 24 Stunden bei Bruttemperatur, enteiweißen das Gemisch durch Erhitzen auf 80° C unter Zusatz von Acid. acetic. und durch Filtration; das Filtrat gibt Biuretreaktion, enthält also lösliche, inkoagulable Spaltprodukte des Eiweißes von Peptoncharakter. Pfeiffer nimmt daher in Uebereinstimmung mit einer schon früher von Friedemann[2] geäußerten Auffassung an, daß im Gefolge der parenteralen Vorbehandlung mit Eiweißantigen ein proteolytisches Ferment entsteht, welches in Form einer Vorstufe (Proferment, Zymogen) in die Blutbahn abgestoßen wird. Dieses Zymogen soll mit dem anaphylaktischen Antikörper identisch sein und durch die Reinjektion von Antigen (Probe) spezifisch aktiviert werden; es vermag dann das körpereigene Eiweiß des Tieres, vielleicht auch das Eiweiß des Antigens zu inkoagulablen, peptonartigen Spaltprodukten abzubauen, welche das Vergiftungsbild des anaphylaktischen Shocks hervorrufen, der somit als Vergiftung mit körpereigenem Material, als Autotoxikose aufzufassen wäre.

Das proteolytische Vermögen tritt im Serum der Meerschweinchen nach einmaliger Präparierung mit 0,01 ccm Pferdeserum schon am 5. Tage auf, zu einer Zeit, wo die Tiere noch gar nicht anaphylaktisch sind und verschwindet bereits zwischen dem 45. und 80. Tage, also früher als die aktive Ueberempfindlichkeit. Nach wiederholter Vorbehandlung bilden sich die fraglichen Stoffe rascher (am 3.—4. Tag) und in größerer Menge resp. Aktivität.

Zu ihren Versuchen mußten Pfeiffer & Mita stets frische, aktive Sera benützen; wurde das Antigen- oder Immunserum inaktiviert, so gaben die digerierten und enteiweißten Gemische schwache oder keine Biuretreaktion. Vom Antiserum waren 4, vom antigenen Serum mindestens 2 ccm erforderlich; die quantitativen Verhältnisse gestalteten sich also anders als im anaphylaktischen Experiment.

Im Serum von Meerschweinchen, die im Shock verendet oder auf der Höhe des Shocks getötet waren, konnten Pfeiffer & Mita niemals peptonartige Spaltprodukte, die von ihnen angenommene Ursache der Erscheinung, nachweisen. Nur de Waele beschreibt in älteren Versuchen das Auftreten inkoagulabler Eiweißderivate in der Peritonealhöhle überempfindlicher, mit Antigen reinjizierter Meerschweinchen.

Positive Biuretreaktion erzielten Pfeiffer & Mita nur mit Immunserum vom Meerschweinchen, nicht aber vom Kaninchen, obwohl doch letzteres viel mehr anaphylaktischen Antikörper (s. S. 1014) und auch genügend Komplement enthält.

Friedberger & Mita [1] bestätigen diese Angaben insofern, als ihre „Anaphylatoxine" (aus Eiweiß oder Bakterien) positive Biuretreaktion gaben, während sie in ähnlichen, aber mit inaktivem Meerschweinchenserum hergestellten und daher ungiftigen Flüssigkeiten fehlte. (Enteiweißungstechnik nach Hohlweg & Meyer.)

Schenk [3] will die Versuche von Pfeiffer nicht anerkennen, da nicht nur Gemische von anaphylaktischem Immunserum und Antigen, sondern auch einfache Normalsera (vom Meerschweinchen, Pferd, Rind) nach dem Enteiweißen Filtrate geben, die positive Biuretproben liefern; es liegt das daran, daß weder die einfache Hitzekoagulation nach vorausgegangenem Ansäuern, noch die Methode von Hohlweg & Meyer eine sichere und absolut vollständige Ausfällung der Eiweißkörper bei in Lösung verharrenden Peptonen gestatten (Winternitz, Hohlweg und Meyer). Demgegenüber hält Pfeiffer [17] seine früheren Behauptungen aufrecht, stützt sie durch neue Versuche und führt die Resultate von Schenk auf Fehler bei der Enteiweißung zurück. Friedberger sowie H. Pfeiffer betonen außerdem, daß Schenk große Serummengen verarbeitete, während in ihren Versuchen kleine Serummengen bei einwandfrei negativen Kontrollen die Biuretreaktion lieferten.

Amiradžibi hatte bei der Nachprüfung der Resultate von Pfeiffer (Verfahren von Michaelis & Rona) negative Ergebnisse, Kammann hingegen positive; optische Methoden lieferten bei beiden Autoren keine im Sinne eines Abbaues verwertbaren Ausschläge.

Kammann brachte das Serum von gegen Hammeleiweiß anaphylaktischen Meerschweinchen auf Platten, die aus einem Gemisch von Kieselsäuregallerte und Hammelserum bestanden und konnte eine Dellenbildung durch Verflüssigung beobachten; sie blieb auf Kieselsäureplatten, die mit andersartigem Serum hergestellt waren, aus, konnte daher nur auf der Wirkung spezifischer Proteasen beruhen. Doch ließen sich diese spezifischen Fermente durchaus nicht in jedem Falle nachweisen und waren namentlich bei der Anaphylaxie gegen Hammeleiweiß anzutreffen.

Ueber die unspezifischen Proteasen von Abderhalden vgl. S. 1034.

Das konstante Vorkommen eiweißspaltender spezifischer Fermente im Blute, wie es für die Anaphylaxie nicht nur von Pfeiffer

und FRIEDEMANN, sondern auch von WEICHARDT, SCHITTENHELM, LEVADITI, ANDERSON & FROST, VAUGHAN & WHEELER, KAMMANN, E. ZUNZ, VAUGHAN & WRIGHT, HEILNER, NICOLLE, SALUS u. v. a. als Ursache postuliert wird, ist demnach nicht mit Sicherheit erbracht, wie auch PICK & PŘIBRAM auf Grund eigener Experimente betonen.

4. Die Erzeugung des anaphylaktischen Symptomenkomplexes mit chemisch dargestellten Derivaten primär atoxischer Eiweißantigene.

VAUGHAN & WHEELER[1], VAUGHAN[3], NICOLLE & ABT, NICOLLE & POZERSKI[1], WHITE & AVERY kochten Hühnereiweiß, Pferdeserum, Pankreassaft, ferner diverse pathogene und apathogene Bakterienarten mit absolutem, 2 Proz. NaOH enthaltendem Alkohol und erhielten so eine alkohollösliche und eine unlösliche Fraktion. Erstere war hochtoxisch, tötete Meerschweinchen unter anaphylaxieähnlichen Symptomen, vermochte aber nicht zu sensibilisieren, war also nicht antigen; letztere sensibilisierte gegen das Ausgangsmaterial (s. S. 1000), aber nicht gegen sich selbst und war primär ungiftig. VAUGHAN nimmt in Analogie mit BESREDKA (s. S. 987) im Eiweißantigen eine haptophore Gruppe an, die das Tier aktiv präpariert, und eine toxophore, die bei der Reinjektion abgespalten wird und identifiziert diese hypothetischen Gruppen mit den künstlich dargestellten Alkoholfraktionen; die toxophore wäre gleichbedeutend mit dem bei der Anaphylaxie wirksamen Agens und jenen vitro-Giften, welche VAUGHAN, VAUGHAN jr. und WRIGHT aus Serum oder Organextrakten anaphylaktischer Meerschweinchen und Antigen dargestellt haben wollen. Diese Angaben wurden von GAY & ADLER, BANZHAF & STEINHARDT[2] für Pferdeserum, von ARMIT für reines Eiereiweiß bestritten, wo sich die alkohollösliche und unlösliche Fraktion weder antigen noch giftig erwiesen.

Im Jahre 1907 machte DE WAELE[2] auf die Analogie der anaphylaktischen Erscheinungen mit der Peptonvergiftung aufmerksam und betonte, daß Tiere, die einen anaphylaktischen Shock überstanden haben, gegen eine neuerliche Antigenzufuhr geradeso geschützt (antianaphylaktisch) sind, wie peptonvergiftete gegen nochmalige Peptonwirkung (Peptonimmunität). BIEDL & KRAUS[1] konnten an Hunden, denen sie endovenös Peptonum Witte (0,03—0,3 g pro kg Körpergewicht) injizierten, gleichfalls ein Vergiftungsbild wahrnehmen, welches bis ins Detail dem anaphylaktischen Shock glich; sie fanden ferner, daß anaphylaktische Hunde durch präventive Peptoninjektion gegen die Probe mit Antigen refraktär werden und daß sie umgekehrt nach dem Ueberstehen des Shocks bis zu einem gewissen Grade gegen Wittepepton unterempfindlich sind. Später berichteten HIRSCHFELDER, sowie BIEDL & KRAUS[7], daß Meerschweinchen von 300—500 g durch intravenöse Injektion von 0,25—0,3 g Wittepepton (ca. 0,8—1,0 g pro kg Körpergewicht) getötet werden können, und daß auch hier „die Erscheinungen von Seite des Respirationsmechanismus, das physiologische und anatomische Verhalten der Lunge völlig gleich waren den bei der Anaphylaxie wahrnehmbaren". KRAUS & BIEDL lassen daher die anaphylaktischen Symptome beim Hund und beim Meerschweinchen durch ein Gift entstehen, welches physiologisch als vollkommen identisch zu betrachten ist mit dem Wittepepton. Die bestehenden Beziehungen wurden noch enger gestaltet durch BUSSON und TAKAHASHI, denen zufolge intravenöse Peptoninjektionen beim Meerschweinchen starke Komplementverminderung erzeugen.

Das Wittepepton ist ein sehr wechselnd zusammengesetztes Gemenge, dessen Fabrikation von der erzeugenden Firma geheimgehalten wird (WEICHARDT[19]). Es enthält Peptone und Albumosen, welche aber nach PICK und SPIRO für seine

physiologische Wirkung nicht verantwortlich gemacht werden können; als Träger derselben wird ein bei der peptischen Verdauung des Rinderfibrins, dem Rohmaterial der Peptonerzeugung, entstehendes Abbauprodukt angenommen, welches Hofmeister als Peptozym, Popielski als Vasodilatin bezeichnet. Das Vasodilatin zeigt weder die Charaktere einer Albumose noch eines Peptons, ist vom β-Iminazolyläthylamin entgegen den Angaben von Dale & Laidlaw verschieden, enthält auch diesen Körper nicht, sondern stellt eine abiurete Substanz dar, welche schon in Dosen von 0,01 Milligramm starke Wirkungen hervorruft. Es soll bei der peptischen und tryptischen Verdauung aller Eiweißkörper z. B. Fibrin (Wittepepton), Kasein, Ovalbumin etc. sowie bei der Zerkleinerung oder wässerigen Extraktion der verschiedensten Organe entstehen. Seine physiologischen Effekte äußern sich vornehmlich in Blutdrucksenkung und Herabsetzung der Blutgerinnbarkeit. Letztere, für welche Hofmeister das im Wittepepton enthaltene hypothetische Agens (Peptozym) direkt verantwortlich macht, soll nach Popielski nur indirekt und sekundär zustande kommen, und zwar bei der Passage des Vasodilatins durch die Darmgefäße und den auf das Endothel derselben ausgeübten Reiz. Wenigstens wird das Entstehen der Blutungerinnbarkeit nur durch Ausschaltung des Darmes, nicht aber irgendeines anderen Organes (Milz, Lunge, Leber) antagonistisch beeinflußt (Popielski).

Nach Friedberger & Mita (zit. nach Friedberger[18]) wäre das wirksame Prinzip des Wittepeptons eine primäre Albumose, die sich durch fraktioniertes Aussalzen isolieren läßt. Sie soll mit dem „Anaphylatoxin" nahe verwandt sein und wird bei Behandlung mit Komplement ungiftiger; Wittepepton selbst wird durch Komplement verstärkt, angeblich, weil Bestandteile desselben durch Abbau in die primäre Albumose übergehen.

Biedl & Kraus dachten sich den Zusammenhang zwischen Anaphylaxie und Wittepeptonvergiftung ursprünglich so, daß im Blute aktiv oder passiv präparierter Tiere eine Vorstufe des Vasodilatins kreist, die aus dem Antigen der präparierenden Injektion entsteht, eine Vorstellung, die schon Gay & Southard hatten („Anaphylaktin"); sie betrachten also den Antikörper gewissermaßen als ein Antigenderivat. Bei der 2. Antigeninjektion wird diese Vorstufe in fertiges Vasodilatin umgesetzt. Pfeiffer & Mita lehnen diese Hypothese ab, weil sie der Spezifität der Anaphylaxie nicht gerecht wird, und weil es nach den Versuchen von Abderhalden und seiner Schüler ausgeschlossen ist, daß Spaltprodukte des Eiweißes längere Zeit im Blute kreisen. — Auch hat sich die Lehre von der Entstehung der Antikörper aus Antigen auf allen anderen Immunitätsgebieten als unhaltbar erwiesen.

Trotzdem sehen wir in jüngster Zeit eine ähnliche Auffassung durch H. de Waele vertreten. Nach Nolf haben alle Proteine eine thromboplastische Wirkung und steigern bei parenteraler Zufuhr zunächst die Gerinnbarkeit des Blutes; der Organismus antwortet darauf mit einer Sekretion von Antithrombin, welche besonders im Bereiche der Leber erfolgt und ihrerseits die Koagulabilität des Blutes erniedrigt. Das, was man als anaphylaktischen oder Pepton-Shock bezeichnet, ist nach Nolf nur der Ausdruck besonders intensiver und plötzlicher thromboplastischer Effekte. H. de Waele glaubt nun, daß diese Wirkung an das Vorhandensein eines „Zwischenkörpers" gebunden ist, der aus Komplement und bestimmten Aminosäuren besteht; Menge und Art der erforderlichen Aminosäuren variieren je nach der Beschaffenheit des Proteins. Die nativen Proteine (Eiereiweiß, artfremde Sera) sind arm an Aminosäuren und haben nur minimale thromboplastische Fähigkeiten; sensibilisiert man aber mit denselben, so führt man teils fertige Aminosäuren zu, teils werden sie durch den Antigenabbau neugebildet, es entsteht durch Zutritt des Komplementes der „Zwischenkörper" und dieser verleiht dem zum zweiten Male zugeführten Protein die Thromboplastizität, die es das erste Mal nicht besaß. Der anaphylaktische Antikörper ist für de Waele eine Aminosäure, deren besondere Konstitution die Spezifität der Anaphylaxie bedingen soll; da der Abbau verschiedener Proteine ähnliche oder identische Aminosäuren liefern kann, so ist auch diese Spezifität — wie de Waele meint — eine geringe und kann in manchen Fällen vollständig fehlen. Andere Eiweißpräparate, wie z. B. gewisse käufliche Peptone (Wittepepton), ferner die wässerigen Organextrakte wirken primär anaphylaxieähnlich, weil sie von Haus aus die richtigen Aminosäuren im nötigen Ausmaße besitzen und Komplement im Organismus vorfinden; die Annahme eines Peptozyms oder Vasodilatins im Wittepepton sei überflüssig. Diese Ansichten sind hauptsächlich auf Versuche aufgebaut, in denen es gelang, die Wirkung verschiedener Proteine (wie Eiklar, daraus hergestelltes Acid- oder Alkalialbumin, Blutserum) durch Zufügen von Leucin zu steigern, und zwar sowohl bei normalen wie ana-

phylaktischen Tieren (Hunden). Daß Leucin (Aminosäure) nicht allein den Zwischenkörper formiert, soll daraus hervorgehen, daß Wittepepton, welches auf Kaninchen nicht wirkt, erst durch Zusatz von frischem Normalserum (Komplement) aktiviert werden kann.

Die Mehrzahl der Autoren, welche der Aehnlichkeit zwischen Anaphylaxie und Peptonintoxikation eine Bedeutung beimessen, stehen auf dem Standpunkte, daß im anaphylaktischen Shock ein plötzlicher fermentativer Abbau des reinjizierten artfremden oder des körpereigenen Eiweißes zum giftigen Prinzip des Wittepeptons oder einem verwandten Stoff stattfindet.

Die Gleichstellung des anaphylaktischen Shocks mit der Peptonintoxikation stößt indes auf mehrfache Schwierigkeiten. Zunächst dürfte die Behauptung von BIEDL & KRAUS, daß der anaphylaktische Shock das Zustandekommen des Peptonshocks verhindert und umgekehrt, nur mit gewissen Einschränkungen gelten.

MANWARING[2] sah, daß anaphylaktische Hunde, welche nach der Reinjektion von Antigen den Shock überstanden haben und für Antigen völlig unempfindlich sind, auf Pepton noch stark reagieren. Beim Meerschweinchen konstatierten H. PFEIFFER & MITA einen ausgesprochenen Antagonismus zwischen anaphylaktischer und Peptonvergiftung, LOEWIT, WERBITZKY[1], WELLS[2], DOERR & RUSS das gerade Gegenteil; diese Widersprüche wurden von KUMAGAI & ODAIRA beseitigt, welche zeigen konnten, daß Pepton beim anaphylaktischen Meerschweinchen die Resistenz gegen Antigen tatsächlich erhöht, allerdings nur vorübergehend und in geringem Grade, und daß in ähnlichem Ausmaße auch der anaphylaktische Shock einen schwachen Peptonschutz gewährt.

Die Frage wäre also dahin zu formulieren, ob die geringe Ausbildung des Antagonismus zwischen Wittepepton und Anaphylaxie speziell beim Meerschweinchen als Argument gegen die Gleichstellung der in beiden Fällen wirksamen Prinzipien verwertbar ist, oder mit anderen Worten, ob man verlangen kann, daß irgendein Stoff, den man mit dem gesuchten „anaphylaktischen Gift" identifizieren will, präparierte Meerschweinchen gegen eine Reinjektion von Antigen absolut refraktär macht. Bei Besprechung der Antianaphylaxie (s. daselbst) wird sich ergeben, daß man diese Frage nicht unbedingt bejahen kann, da aus den Arbeiten von FRIEDBERGER, KUMAGAI & ODAIRA, LURA hervorgeht, daß auch der Ablauf eines anaphylaktischen Shocks also die Einwirkung der wahren anaphylaktischen Noxe eine zweite Reaktion derselben Art nicht völlig verhindert, sondern nur in geringem Grade hemmt; man kann daher vom Wittepepton oder ähnlichen Substraten, die mit dem anaphylaktischen Gift identisch sein sollen, nicht mehr erwarten, als das letztere in dieser Hinsicht selbst zeigt. Derartige Bestrebungen beruhen auf Vernachlässigung der Tatsache, daß die Antianaphylaxie hauptsächlich auf einer Absättigung des Antikörpers und nicht auf einer erworbenen absoluten Widerstandskraft des Tieres gegen anaphylaktische Vorgänge beruht.

Beim Meerschweinchen ist übrigens auch das Phänomen der Peptonimmunität nur schwach ausgebildet, jedenfalls weniger als beim Hunde (WERBITZKY, DOERR & RUSS, KUMAGAI & ODAIRA).

Meerschweinchen sind aber gegen Anaphylaxie höchst empfindlich, nach FRIEDBERGER, PFEIFFER 400mal empfindlicher als das Kaninchen und mindestens um ebensoviel empfindlicher als der Hund. Sie lassen sich mit den minimalsten Mengen Antigen resp. Antiserum aktiv und passiv sensibilisieren und gehen auf die kleinsten Antigen-

dosen bei der Probe akut ein. Gegen Wittepepton sind sie dagegen bedeutend widerstandsfähiger als der Hund (20—30mal) und es ist daher nicht gerechtfertigt, die im Wittepepton enthaltenen Stoffe mit dem anaphylaktischen, bei Hunden und Meerschweinchen wirksamen „Gift“ als wesensgleich zu betrachten.

Beim Kaninchen variiert die Empfindlichkeit gegen Anaphylaxie von Tier zu Tier; gegen Wittepepton ist das Kaninchen fast refraktär, individuelle Differenzen bisher unbekannt.

Statt das käufliche Wittepepton zu benutzen, bemühten sich andere Autoren, durch Eiweißverdauung akut wirkende Gifte zu gewinnen, welche anaphylaxieähnliche Effekte entfalten.

Daß man durch Verdauen von atoxischem Eiweiß (Serumeiweiß, Fibrin) mit Pepsin-HCl oder Pankreatin in vitro akute Gifte erhalten kann, fand H. Pfeiffer bereits 1905; er ergänzte seine Mitteilungen später dahin, daß man mit solchen subkutan injizierten Abbauprodukten (wie auch Peptonen) beim Meerschweinchen ähnliche Hautnekrosen beobachten kann, wie sie bei lokaler Anaphylaxie (s. S. 1079) auftreten. Hartoch & Sirenskij[1] verdauen Pferdeserum mit genuinem Pankreassaft und injizieren Proben des Verdauungsgemisches intravenös bei Meerschweinchen; sie erhielten aus dem ursprünglich atoxischen Gemenge mit zunehmendem Gehalt an formoltitrierbarem Amidstickstoff immer giftigere Produkte, welche akute Symptome hervorriefen. Die ersten deutlichen Giftwirkungen traten nach 24-stündiger Digestionsdauer, schwere Erscheinungen erst nach intravenöser Injektion von 1,5 ccm des 70-stündigen Verdauungsgemisches ein. Für Kaninchen waren selbst die vierfachen Dosen unschädlich. Nach Schittenhelm & Ströbel bestehen keine wesentlichen Differenzen in der Wirkung der Abbauprodukte artfremden und arteigenen Organeiweißes; arteigene frische Organe (Erythrocyten, Leber, Niere, Pankreas, quergestreifte Muskeln) liefern toxische, bei Hund und Meerschweinchen völlig anaphylaxieartig wirkende Substrate, wenn man sie mit an sich unschädlichen Pepsinlösungen (erhalten aus Pawlowschen Magenfisteln) verdaut. Auf analoge Weise wäre vielleicht auch die Beobachtung von Friedberger & Gröber zu erklären, daß gewisse Handelsfermente, wie Trypsin, Pankreatin, Papayotin beim Meerschweinchen akut giftig wirken; sie könnten toxische thermostabile Eiweißabbauprodukte enthalten, welche bei der Fermentgewinnung in die Auszüge übergehen. Da ein Teil der Giftwirkung thermolabil war, nimmt Friedberger an, daß auch das Ferment selbst schädigend wirkt, indem seine Injektion zu Eiweißspaltungen in der Blutbahn führt; Salus stellt aber fest, daß möglichst reine Fermentlösungen gut vertragen werden, und daß nur die den künstlichen Präparaten beigemengten Albumosen Träger der Toxizität sind, welche mit der des Wittepepton übereinstimmt.

Pepsin. puriss. sicc. (Grübler) war nur in hohen Dosen giftig, erzeugte aber keine anaphylaxieartigen Erscheinungen; das Dialysat war atoxisch trotz kräftiger Fermentwirkung. Pepsin. absol. in lam. Merck tötete in Mengen von 0,05—0,055 intravenös akut und in einer für Pepton charakteristischen Weise und schützte aktiv präparierte Meerschweinchen schon in kleinen Dosen gegen die nach 24 Stunden vorgenommene Probe. Reiner Magensaft vom Menschen oder Hunde ist ungiftig (Livierato, Schittenhelm & Ströbel, Salus).

Schittenhelm und seine Mitarbeiter Weichardt, Grisshammer, Ströbel, Hartmann untersuchten die verschiedenen bei der Auf-

spaltung von Proteinen entstehenden Substanzen gesondert, um zu Beziehungen zwischen primärer Toxizität und chemischer Konstitution zu gelangen.

Es zeigte sich, daß sowohl hochmolekulare als niedere Eiweißabkömmlinge, ja sogar die Mono- und Diamine giftig sind, und daß der Abbau sowohl einfacher als zusammengesetzter nativer Eiweißstoffe abwechselnd über toxische und atoxische Zwischenstufen führen kann. Hochgiftig sind die an Diaminosäuren reichen Protamine (Klupein, Salmin, Sturin, Skombrin), Histone und die von SIEGFRIED beschriebenen ebenfalls stark diaminosäurehaltigen Kyrine; die vorwiegend aus Monoaminosäuren bestehenden Peptone (Seidenpepton) entfalten dagegen fast keine physiologischen Effekte. Die durch weitere Aufspaltung der Histone und Protamine resultierenden Protone (KOSSEL) sind wenig wirksam, und die aus Peptonen und Protonen darstellbaren Mono- und Diaminosäuren erweisen sich als völlig ungiftig. Beim Abbau der Aminosäuren entstehen aber wieder die Amine, unter denen wir sehr intensive Gifte finden, wie das Sepsin (v. BERGMANN & FAUST, HEUBNER & FORNET), das β-Imidazolyläthylamin, das p-Oxyphenyläthylamin u. a. m. Es kann also beispielsweise aus dem ungiftigen Kasein ein giftiges Kyrin, aus diesem ein wenig wirksames Proton, daraus ganz blande Aminosäuren und aus diesen wieder ein stark toxisches Amin hervorgehen. Entgiftungen bei toxischen Eiweißabkömmlingen sind nach SCHITTENHELM & WEICHARDT, KAMMANN nicht nur durch Aufspaltung, sondern auch durch Kuppelung möglich, indem z. B. Histon in freiem Zustande Effekte entfaltet, welche ihm in der Verbindung mit Nukleinsäure ganz fehlen.

Nach SCHITTENHELM & WEICHARDT wirken nicht alle Eiweißabbauprodukte gleichartig, wenn sich auch bei vielen gemeinsame Züge (Blutdrucksenkung, Krämpfe, Leukopenie, Verminderung der Blutgerinnbarkeit, Lungenblähung beim Meerschweinchen) erkennen lassen; Oxyphenyläthylamin und Isoamylamin z. B. erhöhen im Gegensatze zu den meisten anderen Spaltprodukten, besonders auch zu dem nahestehenden β-Imidazolyläthylamin den Blutdruck. Die nativen Proteine sollen daher bei ihrer Zerlegung eine ganze Summe verschiedener Gifte, ein „Giftspektrum" liefern, nicht nur in vitro, sondern auch bei dem vermuteten parenteralen Abbau in vivo.

Aus diesen Tatsachen erwachsen natürlich für die Lehre, daß die Anaphylaxie als ein parenteraler Verdauungsprozeß aufzufassen ist, neue Schwierigkeiten. Die Identität der anaphylaktischen Symptome bei Benützung der verschiedensten Antigene drängt zur Annahme eines einheitlichen Giftes (FRIEDBERGER), die Eiweißaufspaltung liefert aber zahllose Gifte mit differierender Wirkung. Ferner wird es ungewiß, ob man die hypothetischen anaphylaktischen Gifte unter den hochmolekularen oder niederen Eiweißabkömmlingen suchen soll; bei der raschen Entstehung des anaphylaktischen Shocks, die eine Aufspaltung zu tiefstehenden Derivaten ganz besonders unwahrscheinlich macht, sollte man das erstere vermuten. FRIEDBERGER denkt in der Tat an eine primäre Albumose. Doch sind gerade die Albumosen (Protalbumosen, Deutero- und Heteroalbumosen) nicht oder nur in geringem Grade giftig (E. ZUNZ, PICK & SPIRO, POPIELSKI, v. D. HEYDE) und die durch sie hervorgerufenen Intoxikationen ähneln dem anaphylaktischen Shock sehr wenig; Protamine und Kyrine wirken zwar zum Teil anaphylaxieartig, ihre Toxizität ist aber noch immer zu schwach, um den anaphylaktischen Symptomenkomplex durch Abspaltung eines solchen Stoffes aus dem reinjizierten Antigen zu erklären (Dos. let. pro Meerschweinchen bei Klupeïnsulfat 0,05, bei Kaseinokyrinsulfat ca. 0,1 g). Dagegen sind intermediäre oder tiefstehende Eiweißabbauprodukte nicht nur in Bruchteilen von Milligrammen tödlich, sondern erzeugen auch Vergiftungsbilder, deren Aehnlichkeit mit dem anaphylaktischen Shock sehr suggestiv gewirkt hat.

Das gilt in erster Linie vom β-Imidazolyläthylamin, das Barger & Dale aus Mutterkorn resp. Ergotin isolierten. Es ist ein Abkömmling des Histidins (der β-Imidazolpropionsäure), aus welchem es durch Abspaltung von CO_2 hervorgeht; dieser Prozeß kann durch Bakterien (Kutscher & Ackermann, Mellanby & Tworth, Berthelot & Bertrand) oder angeblich durch frisches Normalmeerschweinchenserum (Aronson) erfolgen (s. S. 1047). β-Imidazolyläthylamin wurde auch aus Dünndarmschleimhaut des Rindes isoliert und soll im Sekretin (Starling) enthalten sein. Es ist entgegen den Angaben von Dale & Laidlaw verschieden vom Vasodilatin, also vom giftigen Prinzip des Wittepeptons; von den „Anaphylatoxinen“ Friedbergers unterscheidet es sich wesentlich durch seine Resistenz gegen Kochen, gegen HCl und NaOH (Friedberger & Moreschi). Nach den Berichten von Biedl & Kraus, Aronson, Schittenhelm, Busson & Kirschbaum etc. sollen die Folgen intravenöser Injektionen des Präparates beim Meerschweinchen und Hunde physiologisch und anatomisch dem anaphylaktischen Shock gleichwertig sein. Barger & Dale sahen aber intravaskuläre Gerinnungen, die bei der Anaphylaxie (sowie auch im Peptonshock) fehlen; Modrakowski stellte ferner fest, daß β-Imidazolyläthylamin die Blutgerinnbarkeit 2—3mal steigert und keine Hypersekretion des Pankreassaftes auslöst, was ebenfalls gegen eine Identifizierung der Substanz mit dem hypothetischen anaphylaktischen Gift spricht. Endlich gewähren untertödliche Dosen von β-Imidazolyläthylamin keinen Schutz gegen letale (Dale & Laidlaw, Modrakowski, Lurà) und Meerschweinchen, die sich im antianaphylaktischen Stadium befinden, reagieren auf das Präparat wie normale. Wie man sieht, besteht mehr als ein Grund, dieses Amin nicht für das pathogene Agens im anaphylaktischen Shock zu erklären. Anhangsweise sei erwähnt, daß die Dosis letalis für Meerschweinchen von 170 g 0,066 Milligramm beträgt, die kleinste shockauslösende 0,044; Kaninchen reagieren außerordentlich different, indem ein Tier z. B. auf 0,22 Milligramm schwersten Shock zeigt, ein anderes gleich schweres auf 0,77 nichts (eigene Versuche).

v. d. Heyde untersuchte das im Verbrühungsharn von Kohlrausch nachgewiesene Methylguanidin. Dasselbe ist (als Chlorid) giftig und tötet Mäuse in Mengen von 0,5 mg, Meerschweinchen in Dosen von 0,01 g und soll physiologisch und anatomisch die für Anaphylaxie typischen Phänomene erzeugen (Juckreiz, Kaubewegungen, Dyspnoë, Krämpfe, arterielle Depression, Temperatursturz, Lungenstarre etc.). Im Gegensatze zu β-Imidazolyläthylamin, reinen Peptonen, Albumosen, Neurin, Cholin erzeugt es nach Heyde eine der Antianaphylaxie gleichwertige Immunität; es schützt in subletalen Mengen anaphylaktische Meerschweinchen vor den Folgen einer Antigenreinjektion und hebt auch die Wirkung einer zweiten Guanidinvergiftung mit ausreichenden Dosen auf. Nach v. d. Heyde wäre das Guanidin der erste chemisch definierte Körper, dem ein Schutzeffekt im Sinne der Antianaphylaxie zukommt. Da anaphylaktischer Harn ähnlich wirkt wie Guanidinchlorid, soll das „anaphylaktische Gift“ letzterem nahestehen (vgl. hierzu S. 1038). Eigene Untersuchungen mit Monomethylguanidinchlorid und Dimethylguanidinnitrat ergaben stark abweichende Resultate.

Alle diese Experimente mit Alkoholextrakten der Antigene, Wittepepton, tryptischen und peptischen Abbauprodukten von Eiweiß, β-Imidazolyläthylamin etc. gehen von der vorgefaßten Meinung aus, daß der anaphylaktische Shock eine Vergiftung durch parenteral entstandene Verdauungsprodukte des Eiweißes sein müsse und zielen dahin ab, diese toxischen Produkte aus Eiweiß ohne Immunitätsreaktionen zu gewinnen. Die Beweiskette wird als geschlossen betrachtet, wenn digestiv oder chemisch dargestellte Eiweißspaltprodukte Vergiftungen liefern, die klinisch und anatomisch dem Shock entsprechen. Hierauf ist indes kein allzu großes Gewicht zu legen, da eine genauere experimentelle Analyse sehr häufig doch Differenzen erkennen ließ, wo man anfänglich eine völlige Uebereinstimmung annahm; auch kann irgendein Gift bei einer Tierart genau so wie der anaphylaktische Insult, bei einer zweiten ganz anders wirken (z. B. die Kalisalze des Harnes nach Busson & Kirschbaum). In letzterer Hinsicht wurde namentlich viel gefehlt, indem man Stoffe, die bei

Meerschweinchen intravenös injiziert akuten Exitus und Lungenblähung hervorrufen, als anaphylaktische Gifte erklärte oder die Blutdrucksenkung beim Hunde für solche Schlüsse für ausreichend hielt. Man kann aber Lungenblähung bei Meerschweinchen durch alle möglichen Eingriffe erzeugen, z. B. durch intravenöse Injektion von Saponin, Oelsäure (DOERR & MOLDOVAN, FRIEDBERGER), Cyankalium (RAUBITSCHEK), Sepsin, Phytotoxin (RAUBITSCHEK), kolloidale Kieselsäure, Hirudin, nucleinsaures Natron, kolloidales Eisen, Kupfersulfat, verdünnte Essigsäure und Natronlauge (DOERR & MOLDOVAN), ja durch mechanische Insulte (GRÖBER[1]).

Wie AUER neuerdings ganz richtig hervorhebt, besitzen wir überhaupt kein physiologisches Kriterium, welches gestatten würde, einen Stoff als das gesuchte anaphylaktische Gift zu erklären; der chemische Nachweis allein, daß er im anaphylaktischen Shock bzw. beim Zusammentreffen von Antigen und Antikörper in vitro gebildet wird und zwar in ausreichenden Mengen, böte die hierfür nötige Sicherheit.

Es fehlt also an „Beweisen für die Theorie der Komplementwirkung und des parenteralen Eiweißabbaues“ und die „herrschenden Anschauungen gestatten keineswegs einen hinreichend befriedigenden zusammenfassenden Ueberblick“ (SACHS[2]). Deshalb ist selbst ABDERHALDEN, der Entdecker der proteolytischen Blutfermente, der Ansicht, daß das ganze Anaphylaxieproblem nicht einzig und allein von rein chemischen Gesichtspunkten lösbar zu sein braucht, und daß vielleicht Störungen physikalischer Natur (Verschiebungen des osmotischen Gleichgewichtes, Wirkungen besonderer Elektronen) für die beobachteten Erscheinungen verantwortlich zu machen sind. Bevor wir auf diese „physikalischen Theorien“ des anaphylaktischen Shocks näher eingehen, müssen wir uns aber mit einzelnen, bisher nicht behandelten Kapiteln der Anaphylaxielehre vertraut machen.

Die anaphylaktischen Krankheitserscheinungen und ihre experimentelle Analyse.

Durch die Reinjektion von Antigen werden bei aktiv oder passiv anaphylaktischen Tieren Krankheitserscheinungen hervorgerufen.

Ist das Tier hochgradig überempfindlich, die Antigendosis ausreichend, und führt man die Probe intracerebral oder intravenös aus, so treten die Symptome sehr rasch auf, werden in wenigen Momenten höchst intensiv und führen nach ein bis fünf Minuten zum Tode. Man nennt das den anaphylaktischen Shock. Es war schon RICHET[2], ARTHUS[1], OTTO[2] bekannt, daß sich die Tiere trotz schwerster Erscheinungen wieder erholen und dann nach kurzer Zeit wieder ein völlig normales Verhalten darbieten können und das gilt auch für den anaphylaktischen Menschen (Fall von ALLARD, DE BESCHE u. a.).

Ist die Anaphylaxie nur schwach entwickelt, z. B. bei wenig empfänglichen Tierspecies, bei zu kleiner Präparierungsdosis, bei zu kurzem Intervall zwischen Sensibilisierung und Probe oder führt man letztere subkutan, intraperitoneal aus, so ist die Inkubation etwas verlängert, die Symptome schwächer, der Verlauf protrahiert, der Exitus bleibt aus oder erfolgt erst in einer bis mehreren Stunden.

Sowohl Tiere, welche einen perakuten Shock überstanden und sich erholt haben, als solche, die verzögerte Symptome darboten, können noch nach verschieden langer Zeit — mehreren Stunden bis

Tagen — eingehen, wobei sich mit zunehmender Krankheitsdauer eine steigende, schließlich hochgradige Kachexie entwickelt.

Allgemeine Symptomatologie.

Die Phänomene zeigen bei den verschiedenen Tierarten und beim Menschen eine außerordentliche Aehnlichkeit, wenn auch nicht verkannt werden soll, daß je nach der besonderen Organisation der Species gewisse Wirkungen der anaphylaktischen Noxe mehr in den Vordergrund des Gesamtbildes treten können. Beträchtliche Differenzen bestehen dagegen, wie hervorgehoben, sowohl bei verschiedenen Tieren als innerhalb der gleichen Art in quantitativer Hinsicht; sie werden durch die Schnelligkeit des Verlaufes und die Intensität des Prozesses bedingt.

Beim Meerschweinchen, dem empfindlichsten Reagens für die anaphylaktische Noxe, kann man schematisch drei Intensitätsgrade des Symptomenkomplexes unterscheiden:

1) In den leichtesten Fällen zeigen die Meerschweinchen nur eine leichte Unruhe, sträuben den Pelz, machen Abwehrbewegungen, die auf einen intensiven Juckreiz der Haut schließen lassen (Kratzen mit den Pfoten, Reiben an den Wänden des Käfigs), husten und lassen wiederholt Kot und Urin.

2) Bei mittelschwerer Reaktion sieht man meist einen protrahierten Verlauf. Zu den beschriebenen Erscheinungen gesellen sich stärkere Zeichen von Exzitation (Sprünge, Jaktationen) und eine Dyspnoë, welche um so markierter ist, je rascher sich die Dinge abwickeln. Meist folgt dann nach 2—15 Minuten ein zweites Stadium der Depression, welches alle Abstufungen von leichter Somnolenz bis zum tiefsten Koma darbieten kann; die Tiere taumeln, fallen auf die Seite und bleiben wie gelähmt liegen, wobei jedoch die Cornealreflexe stets erhalten sind und heftige Hautreize abwehrend beantwortet werden. Dieses Stadium kann nach kürzerer oder längerer Dauer (Minuten bis mehreren Stunden) in Erholung übergehen, wobei die Tiere wie aus einem Schlafe erwachen, sich wieder aufrichten und herumlaufen, oder es kann mit Exitus enden.

3) Schwere Reaktionen vollziehen sich stürmisch und führen rasch zum Tode. Die Tiere sind sofort nach der Injektion deutlich erregt, schnuppern herum, kratzen sich an der Schnauze oder hinter den Ohren, sträuben den Pelz und lassen Kot und Urin. Nach kurzer Zeit, etwa $^1/_2$—3 Minuten (dieses Intervall ist nach eigenen Erfahrungen bei passiver Anaphylaxie kleiner als bei aktiver) hustet das Tier, bekommt hochgradige Krämpfe, fällt um und zeigt heftige, ruckweise Streckbewegungen der Rücken- und Extremitätenmuskulatur, die es oft ganze Strecken weit fortschleudern. Gleichzeitig tritt eine von zunehmender Zyanose begleitete Dyspnoë auf; die Respirationsbewegungen sind seltener, angestrengt, schließlich jappend, aber der Thorax bleibt dabei starr und sinkt in der Exspirationsphase nicht zusammen, so daß sich auch die Tätigkeit der Inspiratoren nur durch Einsinken der Interkostalräume, Bewegungen der Bauchwand und das Spiel der Muskeln um Maul und Nüstern markiert. Die Atempausen werden bald länger, und endlich erfolgt 2—8 Minuten nach der Antigeninjektion der Tod unter einigen ganz flachen Atemzügen, an denen sich nur die Nüstern beteiligen. Die Todesursache scheint Asphyxie zu sein.

Derart stürmische Reaktionen werden auch bei Kaninchen, Mäusen, Katzen, Pferden, Tauben, Hühnern und Enten, endlich beim Menschen beobachtet.

Bei dem weniger empfindlichen Hund kommt es meist zu Erbrechen, Kot- und Harnentleerung und bald darauf zu einem sehr ausgeprägten Depressionsstadium, welches durch auffallende Muskelschwäche, Taumeln und Umfallen eingeleitet wird. Die Tiere liegen dann mit erhaltenen Haut- und Cornealreflexen da und zeigen einen Zustand von Somnolenz oder Koma, der an Narkose erinnert. Nach mehreren Stunden erholen sich die Tiere (Exitus wird nach artfremdem Serum meist nicht beobachtet) und scheinen am nächsten Tage wieder ganz gesund. Dyspnoë fehlt bei Hunden völlig (Biedl & Kraus [1], Arthus [8]) oder ist nur gering (Richet [30], Friedberger & Gröber). Es sei aber nochmals betont, daß man bei Meerschweinchen dieselbe mitigierte, durch

ausgesprochene Somnolenz und fehlende Dyspnoë ausgezeichnete Verlaufsart beobachten kann. Die Differenzen, die bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung der intravenösen Reinjektion hochanaphylaktischer Meerschweinchen gegenüber dem Hunde zutage treten, dürften wohl nur auf der verschiedenen Empfänglichkeit der Species beruhen. Ob prinzipielle Unterschiede in der anaphylaktischen Symptomatologie verschiedener Tierarten existieren, ist fraglich, ja unwahrscheinlich, wenn man die weitgehende Aehnlichkeit des akuten Shocks bei Meerschweinchen, Mäusen, Tauben und Kaninchen in Betracht zieht.

Beim Menschen, aber auch beim Rinde und Pferde (Alexandrescu & Ciuca[1]) gesellen sich zu den beschriebenen Erscheinungen bei protrahiertem Verlaufe ausgebreitete Oedeme sowie universelle Exantheme, namentlich Urticaria.

Ziegen reagieren ähnlich wie Hunde.

Gänse zeigen besonders Dyspnoë und starken Juckreiz, der sie zu heftigen Kratzbewegungen am Kopf und Schnabel veranlaßt.

Experimentelle Analyse der Symptome.

1. Der Blutdruck, das Herz und die Gefäße.

Bei der experimentellen Erforschung des anaphylaktischen Syndroms repräsentiert sich als eines der konstantesten Phänomene das Sinken des Blutdruckes. Schon von Richet an seinen Aktinokongestinhunden beobachtet, wurde es von Biedl & Kraus[1], Arthus[8], Kraus & Volk[2], Abelous & Bardier, Achard & Aynaud, Manwaring[1], Modrakowski, Pearce & Eisenbrey, Nolf[2] u. a. an mit artfremdem Serum sensibilisierten Hunden bestätigt. Präpariert man Hunde mit 3—5 ccm Pferde- oder Rinderserum und reinjiziert nach 3 Wochen 10—30 ccm dieser Antigene intravenös, so sinkt der arterielle Druck in der Femoralis von 120—150 mm Hg auf 80—60, ja 40 mm; die Blutdrucksenkung beginnt 30—60 Sekunden nach der Antigeninjektion, erreicht allmählich ihr Maximum, welches mit dem Eintritt des Depressionsstadiums koinzidiert, und geht wieder zurück, sobald sich das Tier erholt. Nach einer bis mehreren Stunden, sicher aber am nächsten Tage hat der Druck wieder seine frühere Höhe erreicht.

Die Blutdrucksenkung ist bei der Anaphylaxie der Hunde sehr konstant und insoferne charakteristisch; sie soll bisweilen das einzig nachweisbare Zeichen spezifischer Ueberempfindlichkeit sein (Biedl & Kraus[8], Arthus[8]). Sie findet sich sowohl bei aktiver wie passiver Anaphylaxie und bleibt aus, wenn man das Antigen im antianaphylaktischen Stadium injiziert.

Aus der drucksenkenden Wirkung einer Substanz allein kann man natürlich nicht schließen, daß dieselbe etwas mit der Anaphylaxie zu schaffen hat. Von diesem Gesichtspunkte aus ist die Blutdruckerniedrigung durch Wittepepton, β-Imidazolyläthylamin, Vasodilatin, Methylguanidin, normalem Hundeharn (Pearce) etc. mit großer Vorsicht zu beurteilen.

Da Biedl & Kraus, sowie neuerlich Eisenbrey & Pearce eine Herzaffektion wegen des regulären und nur etwas kleineren und frequenteren Pulses ausschließen, so verlegen sie die Ursache der Blutdrucksenkung beim Hunde in eine Verringerung der peripheren Widerstände, bedingt durch eine plötzliche Erweiterung der Gefäße der Baucheingeweide. In der Tat findet man bei der Obduktion von im Shock verendeten Tieren eine oft beträchtliche Hyperämie der Abdominalorgane. Die Vasodilatation kann nach Biedl & Kraus nicht zentral ausgelöst sein, weil chemische oder reflektorische Reizung des Vasomotorenzentrums keine Drucksteige-

rung bewirkt; ebensowenig hat die Reizung des peripheren Splanchnicusstumpfes einen Effekt, so daß eine Lähmung der von den Zentren zur Peripherie führenden Leitungsbahnen ausgeschlossen werden kann. Da ferner auch 1—2 mg Adrenalin, welches auf die Nervenendapparate der Gefäßwand erregend wirkt, den maximal gesunkenen Blutdruck nicht beeinflussen, so konnten BIEDL & KRAUS die anaphylaktische Blutdrucksenkung nur auf eine Lähmung der peripheren Vasomotorenapparate zurückführen. In der Tat wirkte Chlorbaryum, welches die glatte Gefäßmuskulatur direkt reizt, antagonistisch, sowohl wenn man es präventiv, als zur Zeit der voll ausgebildeten arteriellen Depression reichte, ja es beseitigte oder verhinderte auch die sonstigen anaphylaktischen Symptome. Damit ist nach BIEDL & KRAUS die periphere Lähmung als Quelle der anaphylaktischen Gefäßerweiterung gesichert, wenn auch die Entscheidung noch aussteht, ob die Paralyse die glatten Muskelfasern selbst oder die Nervenendigungen betrifft; sie halten ersteres für wahrscheinlicher und nehmen an, daß Chlorbaryum stärker reizend auf die glatten Gefäßmuskeln wirkt als das anaphylaktische Gift lähmend.

Die antagonistische Wirkung des Chlorbaryum wurde anfangs von BIEDL & KRAUS als inkonstant bezeichnet. Später gaben die Autoren [8] an, daß daran ein technischer Fehler schuld gewesen sei, nämlich die Füllung der bei den Blutdruckversuchen benützten Glasvorlage von BASCH mit Na_2SO_4 zur Verhütung der Blutgerinnung. Na_2SO_4 gibt aber mit $BaCl_2$ unwirksames $BaSO_4$. Ersetzten sie das Na_2SO_4 durch zitronensaures oder kohlensaures Natrium, so wurde die typische Baryumwirkung nie vermißt.

PEARCE & EISENBREY prüften die Ergebnisse von BIEDL & KRAUS nach und bestätigten sie im allgemeinen. Sie fanden weiter durch onkometrische Messungen, daß gleichzeitig mit dem Absinken des Blutdruckes das Volum der Niere und der Milz, des Gehirnes und der Extremitäten abnimmt; die Leber und die Abdominalvenen sind dagegen stärker mit Blut gefüllt und dementsprechend der Druck in der unteren Cava um 6—10 mm Wasser erhöht. Durchtrennung des Rückenmarkes, der Vagi, des Sympathicus und der Splanchnici vermochte die Blutdrucksenkung nicht zu verhindern. Präparierte und dekapitierte Tiere, sowie solche mit Zerstörung des Rückenmarkes zeigten nach der Antigeninjektion noch immer Abfall des Druckes trotz des (infolge des Eingriffes) ohnehin niedrigen Niveaus. Wurde bei einem sensibilisierten Hund der Kopf derart künstlich mit Blut durchströmt, daß nichts von diesem Blut in die Rumpfzirkulation kam, und nun Antigen in die Kopfgefäße infundiert, so sank der Druck nur um 16 mm; brachte man das Antigen in die Rumpfzirkulation, so betrug der Abfall 74 mm. Die Resultate mit Chlorbaryum und Epinephrin waren schwankend; beide verursachten im anaphylaktischen Shock Blutdrucksteigerung, das Epinephrin allerdings nicht so stark wie beim normalen Tier. Da der durch große Dosen Apocodeïn erniedrigte Blutdruck durch Seruminjektion beim präparierten Hunde nicht weiter reduziert wird, so halten PEARCE & EISENBREY eine primäre Lähmung der Nervenendigungen durch die anaphylaktische Noxe für wahrscheinlicher als eine Paralyse der Muskelelemente.

Durch das Einströmen des Blutes in die erweiterten Bauchgefäße wird das Hirn anämisiert und darauf führen BIEDL & KRAUS die anfängliche Exzitation, die Erregung der Zentren für den Brechakt, für Magen-, Darm- und Blasenkontraktion zurück. Auf diese Reizsymptome folgt bei lange anhaltender zen-

traler Anämie die Depression als Ausdruck beginnender Lähmung. Die periphere Vasodilatation stellt nach BIEDL & KRAUS beim Hunde die einzige (primäre) und zureichende Ursache aller übrigen Erscheinungen dar, welche lediglich sekundären Charakter haben; RICHET[30] betont demgegenüber, daß ähnliche Drucksenkungen z. B. durch Amylnitrit nicht von denselben Folgen begleitet sind, und nimmt neben der arteriellen Depression noch eine primäre Vergiftung des Zentralnervensystems an, die BIEDL & KRAUS[8] auch neuerlich entschiedenst in Abrede stellen (vgl. S. 1077). Zweifellos kann aber die Blutdrucksenkung beim Hunde das einzige anaphylaktische Symptom sein und braucht nicht von den übrigen Erscheinungen gefolgt zu werden (ARTHUS, BIEDL & KRAUS[9]).

Dasselbe Verhalten des Blutdruckes im anaphylaktischen Shock zeigen auch Kaninchen (ARTHUS[7], SCOTT[2], ABELOUS & BARDIER, FRIEDBERGER & HARTOCH[1], FRIEDBERGER[3], F. & GRÖBER, ARMIT, AUER[5], LOEWIT), Katzen (W. H. SCHULTZ) und Meerschweinchen (AUER & LEWIS[2], FRIEDBERGER[3], BRAUN[3], LOEWIT[2,3]). Bei allen diesen Tieren beobachtet man eine initiale Blutdrucksteigerung, welche 20—70 mm Hg betragen kann; erst nach etwa einer Minute beginnt der Abfall. Bei hochgradig anaphylaktischen Kaninchen kann die arterielle Pression schon 2 Minuten nach der Antigeninjektion nur mehr 20, nach einer weiteren Minute nur mehr 10 Millimeter betragen; die Pulsexkursionen nehmen im Anfange zu, um mit fallendem Blutdruck rapid kleiner zu werden, so daß die Kurve innerhalb von 6 Minuten das Aussehen einer geraden Linie bekommen kann. Von diesem Typus gibt es mehrfache Abweichungen (AUER, FRIEDBERGER & GRÖBER, LOEWIT); bei mäßig hypersensiblen Kaninchen erreicht der Druck oft erst in 7—15 Minuten sein tiefstes Niveau (SCOTT).

Adrenalin und Baryumchlorid sollen beim Kaninchen ebenso wie beim Hunde wirken (SCOTT[2]). Beim anaphylaktisch reagierenden Meerschweinchen vermag dagegen Baryumchlorid den gesunkenen Blutdruck nicht zu beeinflussen (WERBITZKY), während Adrenalin denselben intensiv und nachhaltig steigert (LOEWIT).

Die initiale Drucksteigerung wird von LOEWIT auf eine zentrale Ursache bezogen, da sie nach Durchschneidung des Rückenmarkes ausbleibt.

Das Absinken des Druckes bei Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen hat zweifellos eine periphere Genese, da der gesunkene Druck durch Reizung des Vasomotorenzentrums nicht erhöht werden kann (LOEWIT) und da eine präventive Durchschneidung resp. Zerstörung des Gehirnes oder Rückenmarkes das Zustandekommen der Blutdrucksenkung nicht verhindert (AUER[5], LOEWIT, W. H. SCHULTZ). Ueber die primäre Ursache des Absinkens der arteriellen Pression herrschen jedoch sehr geteilte Ansichten.

Ein Teil der Autoren hat die von BIEDL & KRAUS, PEARCE & EISENBREY aus Experimenten am Hunde gezogenen Schlüsse auch hier verwertet; darnach wäre auch bei anderen Tieren die Blutdrucksenkung durch eine primäre Vasodilatation im Splanchnicusgebiete bedingt und würde zumindest beim Kaninchen die eigentliche Todesursache darstellen. Alle anderen anaphylaktischen Erscheinungen würden erst Folgen dieser Aenderung der Blutverteilung sein (SCOTT[2] LOEWIT u. a.).

Dagegen hat zunächst AUER[5] Stellung genommen. Er zerstörte bei präparierten Kaninchen die basalen Hirnteile, die Medulla oblongata und das Rückenmark, klemmte die Aorta thoracica und die Cava inferior ab, so daß das Splanchnicusgebiet ausgeschaltet war und injizierte jetzt Antigen. Der Druck stieg zunächst etwas und sank dann rasch ab; nach 5 Minuten zeigte die Kurve keine Herzschläge mehr. Er schließt daraus, daß die Blutdrucksenkung und der Tod beim anaphylaktischen Kaninchen durch Versagen des Herzens selbst herbeigeführt werden, und daß dieses Versagen auf einer Ver-

änderung des Myocards beruht; denn das Herz reagierte selbst unmittelbar nach dem Aufhören der Atmung weder auf mechanische noch auf elektrische Reize, der Rand des rechten Ventrikels sah grau und opak aus und die Wand desselben zeigte eine vermehrte Konsistenz, so daß sie dem Nageleindruck wie Bindegewebe widerstand. Uebrigens lassen auch Scott und Loewit eine direkte Beeinflussung des Herzens durch die anaphylaktische Noxe als möglich zu, da man bei Kaninchen und Meerschweinchen oft starke Arhythmie oder gänzliches Aussetzen des Pulses wegen „Herzflimmern" konstatieren kann.

Die Richtigkeit der Ergebnisse Auers wird übrigens auch durch die Versuche am ausgeschnittenen Herzen anaphylaktischer Kaninchen und Meerschweinchen bestätigt (Gley & Pachon, Cesaris-Demel, Launoy, Zlatogoroff & Willanen). Läßt man überlebende, isolierte Herzen anaphylaktischer Meerschweinchen mit Ringer-Lockescher Flüssigkeit durchströmen und fügt zu dieser das Antigen, z. B. Pferdeserum in entsprechender Menge (20 Proz.) zu, so erfolgt eine plötzliche Verlangsamung der Herzaktion und eine Verringerung des Schlagvolums; das Herz kann sich entweder in der antigenhaltigen Flüssigkeit wieder erholen und ist dann interessanterweise gegen neuerliche Antigeneinwirkung refraktär (antianaphylaktisch) oder die Bradycardie nimmt zu und es tritt diastolischer Herzstillstand ein. Geringe Konzentrationen von Pferdeserum (5 Proz.) geben unsichere Resultate; normale Meerschweinchenherzen reagieren auf Pferdeserum nur mit Tachykardie und Tonussteigerung (Launoy[1, 2]). Kaninchenherzen scheinen schon im normalen Zustande gegen Pferdeserum empfindlich zu sein (Zlatogoroff & Willanen); die Unterschiede des normalen und anaphylaktischen Herzens treten nur bei niederen Antigenkonzentrationen (1,3—5,5 Pferdeserum : 1000 Ringer-Locke) in der geschilderten Weise hervor (Cesaris-Demel).

Alterationen der Schlagfolge und schließlichen Stillstand konnten Friedberger & Mita[2] auch nach Füllung von überlebenden Froschherzen mit „Anaphylatoxinen" beobachten. Ersatz des „Anaphylatoxins" durch Ringersche Lösung war zuweilen imstande, die Herzparalyse aufzuheben und wieder regelmäßige Kontraktionen herbeizuführen.

W. H. Schultz operierte an Katzen. Auch er will die anaphylaktische Drucksenkung bei diesen Tieren nicht auf eine Erweiterung der Splanchnicusgefäße beziehen; letztere kommt zwar zustande, aber sekundär und kann keine ursächliche Bedeutung haben, da Abklemmen der Aorta descendens und der Cava inferior das Absinken des Druckes nicht verhindern. Als primäre Ursache nimmt Schultz gleich Auer ein Versagen des Herzens an, führt dasselbe aber nur zum Teile auf direkte Schädigung des Myokards zurück, der Hauptsache nach auf eine plötzlich auftretende Verengerung der Lungengefäße. Durch diese Vasokonstriktion, die sich an exzidierten Lungen sowie am ganzen Tier im Durchströmungsversuch nachweisen läßt, wird in die Zirkulation ein unüberwindlicher Widerstand eingeschaltet, der den überdies direkt affizierten Herzmuskel sofort zum Erlahmen bringt. Hilft man der Expulsionskraft des Herzens im richtigen Moment durch Massieren nach, so lassen sich die Tiere bisweilen noch retten. Die Verengerung der Gefäße des kleinen und großen Kreislaufes beruht nach W. H. Schultz darauf, daß sich die Muskeln ihrer Wände, sobald sie mit dem Antigen in Kontakt treten, zusammenziehen; das läßt sich an exzidierten glatten Muskeln als allgemeines Gesetz nachweisen (s. w. u.).

Nach der Ansicht mehrerer Autoren soll übrigens nicht nur die Muskulatur, sondern auch das Endothel, speziell das der Kapillaren, von der anaphylaktischen Noxe affiziert werden (Scott[2], Nolf[2], Doerr[5]). Gay & Southard[1] wollen an Meerschweinchen, die einem akuten Shock erlegen sind, mikroskopisch fettige Degeneration des Kapillarendothels beobachtet haben, was indes wenig wahrscheinlich ist. Für eine unmittelbare Kapillarschädigung sprechen aber die Oedeme, die kapillären Hämorrhagien in den Organen von Shocktieren, die Darmblutungen, die man bei Menschen und Tieren

konstatiert hat (Enteritis anaphylactica von Schittenhelm). Auch wären die Erscheinungen der lokalen Anaphylaxie (regionäres Oedem, Infiltrat, Nekrose) nach Scott und Nolf am einfachsten mit Kapillarläsionen in Zusammenhang zu bringen.

2. Veränderungen des Blutplasmas, der Leukocyten und Blutplättchen.

Eine weitere konstante Begleiterscheinung des anaphylaktischen Shocks ist die starke Herabsetzung oder das völlige Verschwinden der Gerinnbarkeit des Blutes, wie das Biedl & Kraus, Arthus, Nolf, Modrakowski beim Hunde, Arthus, Scott, Auer beim Kaninchen, Weiss & Tsuru, Sirenskij, Friedberger u. a. beim Meerschweinchen ermittelt haben.

Die Verminderung der Blutgerinnbarkeit erscheint beim Hunde je nach der Phase des Shocks verschieden ausgeprägt; entnimmt man das Blut während des Maximums der Blutdrucksenkung, so bleibt es tagelang ungeronnen, macht man den Aderlaß später, zu einer Zeit, wo sich der arterielle Druck wieder zu heben beginnt, so ist die Koagulationsdauer zwar gegen die Norm verlängert, beträgt aber nur mehr 17—54 Minuten. Plasma von völlig ungerinnbarem, auf der Höhe der Symptome gewonnenem Blute verzögert je nach seiner Menge verschieden stark die Gerinnung normalen Blutes (Modrakowski). Ueber die Beziehungen der Koagulationsfähigkeit des Blutes zur Antianaphylaxie s. das.

Beim Meerschweinchen soll die Gerinnungsfähigkeit des Blutes um so mehr herabgesetzt, d. h. die experimentell meßbare Gerinnungszeit verlängert werden, je protrahierter die Symptome verlaufen oder je länger das Intervall ist, welches vom Beginn der Erscheinungen bis zur Zeit der Blutentnahme verstreicht. Es ließ sich eine erhebliche Verminderung des Fibrinfermentes und eine nicht immer gleich stark ausgeprägte Reduktion des Fibrinogens nachweisen, während Ca- und Mg-Salze unverändert blieben (Sirenskij).

Die herabgesetzte Gerinnbarkeit des Blutes kommt allem Anscheine nach nicht primär zustande, sondern erst sekundär; sie ist als ein Zeichen aufzufassen, daß sich vorher thromboplastische Prozesse im Sinne einer beginnenden Koagulation in der Blutbahn abgespielt haben, welche allerdings bei der Anaphylaxie nicht bis zur intravaskulären Fibrinabscheidung gedeihen, sondern entweder schon in einer früheren Phase sistieren oder durch antagonistische Mechanismen kupiert werden. Nach Nolf, Doyon, Morel & Policard, de Waele[4] wäre der Vorgang so zu denken, daß der Organismus (besonders die Leber) die thromboplastische Wirkung bei einer Reinjektion nativer Proteine oder einer Erstinjektion von Wittepepton, wässerigen Organextrakten mit einer Sekretion von Antithrombin beantwortet.

Der antitryptische Titer des Blutserums, der bei normalen Meerschweinchen sehr konstant ist, soll um 100 Proz. erhöht werden, wenn man präparierte Tiere intraperitoneal mit Antigen reinjiziert und so anaphylaktische Erscheinungen mit protrahiertem Verlaufe auslöst (Rusznyák); E. Seligmann hat aber diese Angabe nachgeprüft und weder eine so bedeutende, noch überhaupt eine nennenswerte Vermehrung des Antitrypsins als Folge anaphylaktischer Prozesse nachweisen können.

Sehr beachtenswert sind die Arbeiten von Mario Segalè über die Aenderung der physiko-chemischen Konstanten des Blutes. Darnach nimmt während des Shocks der Gehalt des Blutes an H-Ionen und an Aminosäuren zu, die Alkaleszenz ab. Ferner zeigt der Gefrierpunkt des Blutes akut verendeter Meerschweinchen und Kaninchen eine auffallende, plötzlich zustande gekommene Erniedrigung, die beim Hunde allerdings in der ersten Zeit nicht konstant ist und erst nach mehrstündiger Shockdauer regelmäßig demonstrabel

wird. Dieser Steigerung des osmotischen Druckes geht eine deutliche Erhöhung des Brechungsindex parallel; die elektrische Leitfähigkeit wird dagegen nur unbedeutend alteriert. Segale faßt den Shock als eine Proteolyse, und zwar als eine Spaltung des eigenen Bluteiweißes auf, bei der nicht leitende Kristalloide frei werden.

Gleichzeitig mit der Aenderung der Gerinnungsverhältnisse des Blutes vermindert sich die Gesamtzahl der Leukocyten beträchtlich; beim Hunde ist diese Leukopenie hauptsächlich durch ein fast völliges Verschwinden der polynukleären bedingt, während die Lymphocyten relativ oder sogar absolut vermehrt sein können (Biedl & Kraus, Nolf). Nach Achard & Aynaud, Sacerdotti verschwinden auch die Blutplättchen, und zwar gleichzeitig mit den Leukocyten; ihre Zahl steigt erst wieder an, wenn sich die Tiere erholen. Der anaphylaktische Leukocytensturz kann auch beim Kaninchen (Sacerdotti) und Meerschweinchen (Weiss & Tsuru) beobachtet werden.

Sacerdotti ist der Ansicht, daß die Abnahme der Leukocyten im anaphylaktischen Shock nicht auf einer Leukolyse, sondern auf dem negativ chemotaktischen Einfluß beruht, den die anaphylaktische Noxe auf Leukocyten und Blutplättchen ausübt, wodurch diese Blutelemente für kurze Zeit in die Kapillaren der inneren Organe zurückgedrängt werden. Baryumchlorid, welches beim Hunde die anaphylaktische Blutdrucksenkung und andere Symptome antagonistisch beeinflußt, vermag die quantitativen Schwankungen der weißen Blutzellen und -Plättchen nicht zu verhindern.

Leukopenie sieht man auch nach Erstinjektion von nativen Proteinen (Pferdeserum [Moss & Brown], Hühnerserum, Hühnereiklar [Hamburger & Reuss, Rostoski, Schittenhelm, Weichardt & Grieshammer]), sowie von höhermolekularen Peptonen (Wittepepton) und Bakterienproteinen, wo sie stärker ausgeprägt ist; auf die Leukopenie, die einige Stunden anhält, folgt eine mehrtägige Leukocytose. Nach niedermolekularem Seidenpepton bleiben diese Blutveränderungen aus.

Die Eosinophilen sind im akuten Shock nicht vermehrt. Bei protrahierter Reaktion der Meerschweinchen nehmen sie jedoch $^1/_2$—1 Stunde nach der Reinjektion zu und steigen mit dem Momente der Erholung des Tieres stark an (Schlecht). Auch in den Lungen findet man mehrere Stunden und Tage nach nicht tödlichen anaphylaktischen Reaktionen zahlreiche Eosinophile, die zum Teil um Bronchien und Bronchiolen gruppiert, zum Teil in das Alveolargewebe eingelagert sind (Schlecht & Schwenker). Fortgesetzte parenterale Zufuhr von artfremdem Serum, Eiereiweiß, Hemialbumose, Fibrin (täglich 3 ccm einer 1—2-proz. Lösung) erzeugt beim Meerschweinchen Eosinophilie des Blutes (Zunahme von 150 auf 5000) und des Peritoneums. Interkurrente Infektionen brachten die Eosinophilie wieder zum Verschwinden. Aminosäuren, Fette, Kohlehydrate, arteigenes Serum hat keine Verschiebung des Blutbildes zur Folge.

3. Verhalten der Lymphe.

Nach Calvary[1] zeigen Hunde, wenn sie anaphylaktisch reagieren, eine starke Vermehrung der Lymphmenge, die dabei gleichzeitig ungerinnbar wird. Erstinjektionen artfremder Sera sowie Reinjektionen von heterologem Eiweiß, welches nicht zur Sensibilisierung diente, sind ohne Einfluß. Die Steigerung der Lymphsekretion hängt nicht vom Blutdruck ab, wird daher auch durch Baryumchlorid nicht beseitigt; Calvary erklärt somit das „anaphylaktische Gift“ sowie das Pepton, dessen analoge Wirkung bereits Heidenhain entdeckt hatte, als Lymphagoga erster Ordnung d. h. als Substanzen, welche die Kapillarendothelien direkt zu aktiver Sekretion reizen. Die vermehrte Lymphproduktion soll die Ursache der Oedeme, des Juckreizes und der Urticaria sein.

4. Die Respiration.

Respirationsstörungen (Dyspnoë, asthmatische Anfälle, Asphyxie) können bei verschiedenen Tieren (Kaninchen, Ziegen, Pferden, Tauben, Hühnern, Gänsen, Enten) und auch beim Menschen während einer intensiven anaphylaktischen Reaktion auftreten. Nur bei Hunden scheint die Atmung gar nicht (Biedl & Kraus, Pearce & Eisenbrey) oder doch nur selten und in geringem Grade (Richet, Friedberger & Gröber) zu leiden.

Bei hochgradig anaphylaktischen Meerschweinchen, denen man intravenös oder intracerebral Antigen injiziert hat und bei welchen die Symptome stürmisch ablaufen und innerhalb weniger Minuten zum Exitus führen, steht die Behinderung der Atmung im Vordergrunde der Erscheinungen und die schließliche Asphyxie wird zur unmittelbaren Todesursache. Die akut verendeten Tiere zeigen einen Obduktionsbefund, der schon Gay & Southard aufgefallen war. Die Lungen sind gebläht und starr, überlagern teilweise das Herz, sinken nach Eröffnung des Thorax, selbst wenn sie in toto herausgenommen werden, nicht zusammen, sind meist blaß, fast weiß mit einem Stich ins Bläuliche, ihre Ränder und Oberfläche sind glatt, ihr Gewebe enthält viel Luft und entleert auf Druck schwarzes Blut. Diese Tatsache konnte von Anderson & Schulz, Auer & Lewis, Biedl & Kraus, Doerr, Friedberger, Graetz, Karsner, Auer, Schultz & Jordan, Karsner & Nutt, Loewit u. v. a. bestätigt werden. Die Lungen bieten auch mikroskopisch ein charakteristisches Aussehen dar: die Alveolarräume sind enorm dilatiert, ihre Septa schmal und zuweilen durchrissen, die Kapillaren blutleer, die Lumina der Bronchien stark verengt und ihre Schleimhaut in reichliche Falten gelegt (Biedl & Kraus, Schultz & Jordan, Graetz, Friedberger, Moreschi, Cesa Bianchi). Diesen makro- und mikroskopischen Befund trifft man wohl bei der überwiegenden Mehrzahl der Meerschweinchen, die im Shock akut, d. h. innerhalb weniger Minuten eingehen. Bisweilen ist aber das Bild insofern alteriert, als sich zur Alveolarerweiterung Oedeme, Kapillarüberfüllung und Hämorrhagien hinzugesellen, die entweder auf der lymphagogen Wirkung der anaphylaktischen Noxe oder auf Endothelschädigung beruhen und je nach ihrer Ausbildung der Lunge ein fleckiges oder diffus rötliches bis scharlachrotes Aussehen verleihen.

Biedl & Kraus, sowie Karsner geben an, daß Oedeme, Hyperämien und Blutungen bei typischer aktiver und passiver Anaphylaxie nicht vorkommen, besonders wenn man atoxische Antigene wie Pferdeserum zur Auslösung des Shocks verwendet; werden anaphylaktische Experimente mit primär toxischen Antigenen, z. B. Aalserum, Rinder- oder Hammelserum ausgeführt, dann können die genannten Erscheinungen beobachtet werden, sind aber auf die Eigenwirkung der Antigene und nicht auf die Anaphylaxie zu beziehen. Diese Angaben wurden von Graetz, Moreschi, Cesa Bianchi, Schultz & Jordan, Friedberger bestritten, welche auch bei einwandsfreier anaphylaktischer Versuchsanordnung Oedeme und Blutungen sahen; nach Friedberger soll das Zustandekommen derselben überhaupt nicht von der Toxizität des Antigens, sondern von der Menge und Beschaffenheit der Suspensionsflüssigkeit abhängen. So kann von zwei spezifisch präparierten und mit der einfach letalen Dosis Hammelserum reinjizierten Meerschweinchen das eine reine Lungenblähung, das andere stärkstes Oedem und reichliche interstitielle Blutungen zeigen, wenn man im ersten Falle das Hammelserum (0,005—0,025 ccm) in 1,0 ccm physiologischer NaCl-Lösung, im zweiten in 4,0 ccm Normal-Meerschweinchenserum intravenös einspritzt.

Umgekehrt ist es auch nicht richtig, daß das Volumen auctum in Kombination mit Anämie und bei völlig fehlendem Oedem nur bei aktiver und

passiver Anaphylaxie, beim Peptonshock und bei der Intoxikation mit β-Imidazolyläthylamin angetroffen wird (Biedl & Kraus, Karsner). Vielmehr stößt man auf absolut identische Befunde auch bei Meerschweinchen, welche nach intravenöser Injektion toxischer Präzipitate (Doerr & Russ[4]), der Anaphylatoxine Friedbergers, giftiger Normal- und Immunsera (Doerr & Moldovan[3], Doerr & Weinfurter, Graetz[2], Moreschi, Cesa Bianchi, Friedberger[11, 19] und seine Mitarbeiter) akut eingehen und es ist daher auch nicht zulässig, diese Prozesse aus rein anatomischen Gründen von der Anaphylaxie abzutrennen. Durchgreifende Unterschiede existieren nicht. Allerdings muß man zugeben, daß nach Präzipitaten, „Anaphylatoxinen" und primär toxischen Normal- und Immunsera weit häufiger Oedeme, Kapillarerweiterungen und Hämorrhagien auftreten als nach anaphylaktischen Versuchen mit Pferdeserum oder Vergiftungen mit Wittepepton; auch sieht man nach Eingriffen der erstgenannten Art oft genug intravaskuläre und intrakardiale Thrombosen, die zweifellos intravital zustande kommen (Biedl & Kraus, Kraus & Novotny, Doerr & Russ, Doerr & Weinfurter, Doerr & Moldovan), und nur wo diese ausbleiben, die verminderte Blutgerinnbarkeit, die beim anaphylaktischen und Peptonshock die Regel darstellt.

Die „Lungenblähung" ist an sich kein Beweis, daß sich ein anaphylaktischer Prozeß beim Meerschweinchen abgespielt hat; sie ist vielmehr sehr vieldeutig und läßt sich als Kriterium für Anaphylaxie nur dann verwerten, und zwar bloß in positivem Sinne, wenn sie durch eine typisch anaphylaktische Versuchsanordnung bewirkt wurde (Auer).

Der geschilderte Befund kann z. B. auch bei Meerschweinchen fehlen, wenn dieselben unter protrahierten Symptomen in 20 Minuten bis mehreren Stunden verenden, wie das bei intraperitonealer Reinjektion des Antigens der Fall ist (Doerr[3], H. Pfeiffer, Hirschfelder, Friedberger[19]); dementsprechend konstatiert man ja auch intra vitam keine Dyspnoë. Nur Seitz sah bei Meerschweinchen, welche mehrere Stunden oder sogar einen Tag nach (intravenöser) Injektion von Bakterienantigen eingegangen waren, wiederholt Lungenblähung und nimmt an, daß sich der einmal zustande gekommene Bronchospasmus nicht so rasch wieder löst. Das steht indes im Widerspruch mit den Untersuchungen von Anderson & Schultz, denen zufolge Meerschweinchen, welche die intravenöse Antigeninjektion mehr als 5 Minuten überleben, schon eine mehr oder weniger kollabierbare Lunge haben; das Intervall zwischen Probe und Tod und die Funktionsfähigkeit des Lungengewebes sollen sich nach diesen Autoren in geradem Verhältnis befinden.

Andererseits tritt Lungenblähung ein nach intravenöser Injektion von Saponin, Oelsäure, Morphin, NaOH, Essigsäure, $CuSO_4$, eiweißfällenden Kolloiden, Hirudin (Doerr & Moldovan, Friedberger & Gröber, Gröber), Methylguanidin, normalen und pathologischen Harnen (v. d. Heyde, Esch, Mauthner, Aronson u. v. a.), ja nach mechanischen Insulten (Gröber).

Analysiert man die Respirationsstörung der Meerschweinchen mit Hilfe registrierender Apparate, so fällt es auf, daß die Dyspnoë einen zunächst inspiratorischen Charakter hat, daß dann die Exkursionen der Atemkurve unter gleichzeitiger Dehnung der Exspirationen zunehmend flacher werden, bis endlich ein Stillstand in der Inspirationslage erfolgt. Schon nach kurzer Zeit ändert sich das Volum der Lunge nicht mehr, sie erhält weder Luft noch entläßt sie welche, trotzdem die Atemmuskulatur intensive Kontraktionen ausführt. Kurarisiert man die Meerschweinchen und führt künstliche Atmung bei geöffnetem Thorax durch, so tritt bald nach der Reinjektion von Antigen eine Vergrößerung und ein Starrwerden der Lungenflügel ein; die durch die Atmung bedingten Volumschwankungen werden immer kleiner, schließlich stehen die Lungen ganz still, sie sind in der Inspirationsstellung immobilisiert (Biedl & Kraus).

Die Ursache soll nach Auer & Lewis in einer tetanischen Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur zu suchen sein, wobei es zu einer Falten-

bildung der Mucosa und zu einem ventilartigen Verschluß des Lumens der kleineren (sekundären und tertiären) Bronchien kommt (BIEDL & KRAUS, SCHULTZ & JORDAN). — Da weder die Exstirpation des Großhirnes samt den basalen Ganglien (SCHÜRER & STRASSMANN), noch die Durchschneidung der Medulla oblongata, die Zerstörung des Rückenmarkes, die Sektion beider Vagi oder die Intoxikation mit Curare etwas an dem Eintritt und Verlauf der Asphyxie resp. an dem Obduktionsbefund ändern (BIEDL & KRAUS, AUER), so kann der Bronchialmuskelkrampf nur eine periphere Genese haben. Eine wesentliche Stütze für diese Annahme sahen AUER & LEWIS, BIEDL & KRAUS auch in der antagonistischen Wirkung, welche Atropinsulfat ausübt, wenn man 0,002 bis 0,005 g in 1-proz. Lösung 10—15 Sekunden vor der intravenösen Injektion des Antigens in die Zirkulation bringt; der Schutz besteht aber nur gegenüber sehr kleinen, einfach letalen Antigendosen (0,01 ccm artfremdes Serum), nicht aber gegenüber einem Multiplum der tödlichen Menge. Läßt man auf eine sehr kleine eine größere Antigendosis (0,5 ccm) folgen, so wird die Lungenblähung doch hervorgerufen. Nach BIEDL & KRAUS soll man auch in der Phase, in welcher die Lungen bereits immobilisiert sind, aber das Herz noch schlägt, durch 1—10 mg Atropin die Atmung wieder in Gang bringen, also therapeutisch wirken können; AUER will solche Erfolge nur dann erzielt haben, wenn er 5 mg Atropin zu einer Zeit gab, wo sich bloß die ersten Anzeichen der verminderten Volumsschwankung bemerkbar machten.

Manche Autoren wie BIEDL & KRAUS sahen die Schutzwirkung des Atropins für ein so konstantes Phänomen an, daß sie dasselbe sogar zur Abgrenzung der Anaphylaxie von anderen Prozessen (Intoxikation mit primär toxischen Sera, mit Anaphylatoxin), die ihrer Ansicht nach auf einem differenten Mechanismus beruhen, benützen wollten. Die Nachprüfungen von AUER, FRIEDBERGER & MITA, MITA, ANDERSON & SCHULTZ, KARSNER & NUTT, W. H. SCHULTZ, DOERR & MOLDOVAN haben jedoch ergeben, daß sich der Antagonismus des Atropins nicht nur bei der typischen aktiven und passiven Anaphylaxie zeigt, und daß derselbe andererseits auch bei letzterer ziemlich gering zu sein scheint. AUER & LEWIS benützten 2 mg Atropin und konnten damit nicht einmal gegen die Dosis letalis minima des Antigens konstant schützen; das Verhältnis gestaltete sich so, daß $^3/_4$ der Atropintiere am Leben blieben, $^3/_4$ der Kontrollen starben. Erhöht man die Antigendosis nur bis zur absolut tödlichen Menge, so haben 2 mg Atropin fast gar keinen Effekt (MITA); man muß mehr Atropin geben und dasselbe überhaupt mit dem Antigen steigern, aber nicht in gerader Proportion, sondern ungleich schneller. Man kommt dabei sehr bald zu einer Atropindosis, die an sich bei intravenöser Injektion Meerschweinchen blitzartig tötet (0,015 g pro 100 g Körpergewicht nach KARSNER & NUTT). W. H. SCHULTZ macht mit Recht aufmerksam, daß die wirksamen Atropindosen für alle Fälle kolossal, knapp subletal sind und daß man durch eine derartige Alkaloidvergiftung nicht nur die glatten Muskeln der Bronchien, sondern alle Zellen des Körpers in einen Zustand verminderter Erregbarkeit versetzt, in welchem sie auf den anaphylaktischen Reiz schlechter reagieren als de norma. In der Tat kann man Tiere auch durch Chloral oder Chloralurethan retten, so daß sich aus der Tatsache des so minimalen Atropinschutzes keine sicheren Schlüsse auf den Mechanismus der Lungenblähung machen lassen.

GROSSMANN will die Kontraktion der Bronchialmuskulatur nicht als alleinige Ursache der Lungenblähung gelten lassen und denkt auch an Störungen im Lungenkreislauf, welche nach BASCH eine Schwellung und Starrheit der Lunge bewirken können, die sich mit inspiratorischer Blähung und Erschwerung des exspiratorischen Kollabierens verbinden. Die von BIEDL & KRAUS vorgebrachten Gegengründe (Atropinwirkung, Entstehen der Lungenblähung bei noch ungestörter Herztätigkeit, nachweisbare Anämie der Lunge) sind nach GROSSMANN nicht geeignet, die Annahme von Störungen in der pulmonalen Zirkulation zu widerlegen (vgl. W. H. SCHULTZ auf S. 1064) und eine Klappenbildung durch die gefaltete Schleimhaut in den Bronchien müßte nicht nur eine inspiratorische, sondern auch eine exspiratorische Dyspnoë zur Folge haben.

Für die Erklärung der Respirationsstörung beim Meerschweinchen ist die Tatsache wichtig, daß auch Kaninchen und Katzen im anaphylaktischen Shock unter heftigster Dyspnoë akut eingehen können, wobei aber der von AUER & LEWIS beschriebene Lungenbefund nicht zustande kommt. Der Grund mag darin liegen, daß das

Meerschweinchen eine besonders dicke und stark gefaltete Bronchialschleimhaut besitzt und dadurch für einen Bronchialverschluß infolge von Muskelkontraktion speziell disponiert ist. Jedenfalls muß der Respirationsstillstand beim Kaninchen und bei der Katze eine andere Ursache haben als die Okklusion der Bronchien und es ist nicht auszuschließen, daß diese Ursache auch beim Meerschweinchen eine Rolle spielt; sie ist allerdings ihrer Natur nach unbekannt.

Loewit und Auer sahen die Atemveränderungen erst einsetzen, wenn das Herz langsamer zu schlagen beginnt; sie sind daher geneigt, eine durch die Zirkulationsstörung bedingte Hirnanämie für dieselben verantwortlich zu machen, halten aber auch eine direkte Einwirkung der anaphylaktischen Noxe auf das Atemzentrum für möglich. Nach Scott bleibt aber die künstliche Atmung auch im Shock des Kaninchens ohne Erfolg, so daß eine Anämie des Atemzentrums als alleinige Ursache unwahrscheinlich wird; Schürer & Strassmann schlossen zentrale Einflüsse überhaupt aus, da die hohe Durchschneidung des Halsmarkes am 6. Halswirbel, kombiniert mit doppelseitiger Vagusdurchtrennung, die Atemlähmung nicht verhindert. Auch Lungenödem besteht nur in geringem Grade. Atropin entfaltet bei der Katze keine Schutzwirkung (W. H. Schultz) selbst in solchen Dosen nicht, von denen $^1/_{100}$ zur totalen Paralyse der Irisnerven ausreicht.

Weiße Mäuse zeigen nach Schultz & Jordan keine, nach Ritz eine im Verhältnis zum Meerschweinchen geringere, aber ausgeprägte Lungenblähung.

Bei Kaninchen, die wiederholt einen Shock infolge langdauernder Immunisierung mit heterologen Proteinen überstanden haben, fand Doerr (nicht publiziert) enorme, die ganze Lunge betreffende, chronisch-emphysematöse Veränderungen, die man als Emphysema bullosum bezeichnen konnte und die histologisch durch starken Schwund der elastischen Elemente ausgezeichnet waren. Es war indes nicht möglich, reine, nicht durch Pneumonien komplizierte Emphyseme höheren Grades (geringe Randemphyseme finden sich auch bei normalen Kaninchen) gesetzmäßig zu erzeugen. Ishioka tötete sensibilisierte Meerschweinchen 1—3 Tage, nachdem sie infolge intratrachealer Injektion von 0,05—0,1 ccm Serumantigen einen Shock überstanden hatten, und konstatierte neben pneumonischen auch konstant emphysematöse Prozesse, die er als Residuen des Shocks auffaßt; danach würde beim Meerschweinchen ein Shock genügen, um eine Rarefizierung des Lungenparenchyms einzuleiten, während beim Kaninchen wiederholte Attacken und vielleicht eine besondere individuelle Disposition mithelfen müssen.

5. Das Verhalten der Körpertemperatur.

Bei protrahiertem Verlaufe des Shocks beim Meerschweinchen (intraperitoneale Probe, intravenöse Injektion kleiner Antigenmengen) beobachteten Pfeiffer[4] und Mita[1], Braun[3], Friedberger[3], Wells & Osborne, Römer & Gebb u. v. a. als konstante und bisweilen einzige Erscheinung eine Abnahme der Körpertemperatur, die im Rectum gemessen, mindestens 1° C beträgt, aber bei entsprechender Ueberempfindlichkeit und hinreichend langer Dauer der anaphylaktischen Reaktion 7—9, ja 11—13° C erreichen kann. Aehnliches konstatierte Scott beim Kaninchen, Joachimoglu beim anaphylaktischen Shock der Taube, Weichardt & Schittenhelm bei dem des Hundes.

Diese Störung in der Wärmeökonomie wurde von H. Pfeiffer als „anaphylaktischer Temperatursturz“ bezeichnet und von der Blutdrucksenkung bzw. der Gefäßerweiterung im Bereiche der Bauch-

eingeweide abhängig gemacht; da diese Vorgänge zu ihrer vollen Entwickelung einige Zeit benötigen, so kann sich auch der Abfall der Körpertemperatur nur bei längerer Dauer der anaphylaktischen Erscheinungen zeigen. Bei ganz akutem Verlaufe des Shocks (intravenöse Probe) hat er keine Zeit manifest zu werden (H. Pfeiffer, Loewit).

Nach Loening begleitet aber das Sinken der Eigenwärme im länger dauernden (chronischen) anaphylaktischen Shock ein *Nachlassen des im Tierkörper stattfindenden Verbrennungsprozesses*, eine Aenderung der gesamten Umsatzleistungen. Dieses Darniederliegen der oxydierenden Funktion, welches sich in einer Verminderung der CO_2-Abgabe (Scott, Loening) und des O-Verbrauches (Loening) ausdrückt, ist als eigentliche und wesentliche Ursache des anaphylaktischen Temperatursturzes, nicht als dessen Folge anzusehen. Der Shock wirkt so wie gewisse Gifte (Cyankalium) primär dadurch, daß er die *intracelluläre Verbrennungsenergie* zunächst steigert, bald darnach aber lähmt; die *Hypothermie* ist sekundär. Diese Ansicht stimmt gut mit der Beobachtung von Heilner, daß die N-Ausfuhr im Harne geringer ist, wenn man anaphylaktischen Kaninchen das entsprechende heterologe Protein zuführt als bei normalen.

Pfeiffer & Mita betrachten den Temperatursturz als ein objektives Kriterium der Anaphylaxie und halten es am besten geeignet, die Höhe aktiver oder passiver Ueberempfindlichkeit quantitativ zu bestimmen. Nur darf man zur Reinjektion (Probe) keine an sich toxischen Sera, wie z. B. frisches Rinderserum verwenden, da diese schon beim unvorbehandelten Tiere Anaphylaxie und Temperaturabfall erzeugen; man muß die Sera vorher durch sorgfältiges Inaktivieren ihrer Primärwirkung berauben (H. Pfeiffer). Nach H. Pfeiffer & Mita soll der Temperatursturz die Spezifitätsdifferenzen nahe verwandter Eiweißarten, z. B. zwischen Hämoglobin und Serumeiweiß, Eiklar und Dotter, zwischen dem Eiweiß verschiedener Organe desselben Tieres am besten hervortreten lassen; sie benützen ihn daher auch für die forensische Eiweißdiagnose, wogegen aber — wie gegen die alleinige Verwendung der Anaphylaxie zur praktischen Eiweißdifferenzierung überhaupt — Uhlenhuth, Doerr[4] u. a. mit Recht Einsprache erheben.

Für die Berechnung der Shockgröße stellten Pfeiffer & Mita die Formel $\frac{ta \cdot Z}{2} = Se$ (Shockgröße) auf, wobei ta die Temperaturabnahme in Zehntel Celsiusgraden, Z die Zeitdauer der anaphylaktischen Erkrankung in Minuten bedeutet; bei tödlich endendem Shock empfehlen sie die empirische Gleichung $S+ = 30000 + 20000 - \frac{ta+ \cdot Z+}{2}$, in welcher ta+ der bis zum Tode beobachteten Temperaturabnahme, Z+ der bis zum Tode verflossenen Zeit gleichzusetzen wäre. Die Begründung und Interpretation dieser Formeln kann hier nicht wiedergegeben werden; ihre Zweckmäßigkeit und Verläßlichkeit erscheint sehr fraglich (Uhlenhuth, Ranzi[2], Thomsen, Neufeld, Isaja, Donati u. a.). In der Tat beschränken sich jene Autoren, welche den Temperatursturz für die Beurteilung der Anaphylaxie verwenden (Friedberger, Wells & Osborne, Braun), meist auf die bloße Angabe der effektiven Temperaturverminderung.

Zur Vornahme der Temperaturmessungen im Rectum dienen eigene von H. Pfeiffer[18] und von Friedberger[18] angegebene Thermometer.

Auch der Temperatursturz ist an sich für anaphylaktische Vorgänge ebenso wenig charakteristisch wie irgendein anderes Symptom, sondern erhält seine Bedeutung ausschließlich durch den Rahmen des aktiv oder passiv anaphylaktischen Experimentes. Man darf daher sein Auftreten nicht als ein Argument für die Identität gewisser Prozesse (Vergiftungen durch Anaphylatoxine, Präzipitate, Normal- und Immunsera) mit der Anaphylaxie heranziehen, um so mehr, als nicht nur Erstinjektionen von Histonen, Protaminen, höher molekularen Peptonen, Bakterienproteinen (Schittenhelm, Weichardt & Hartmann, Seitz, P. Th. Müller), sondern auch von eiweißfällenden Kolloiden (Doerr & Moldovan), von giftigem Harn (Esch, R. Franz u. a.), Ophio-

toxinen (ARTHUS) oder anderen Stoffen (ELIAS, HEUBNER, BOCK) die Temperatur rasch und beträchtlich herabsetzen.

Entsprechend der Annahme von LOENING, daß die anaphylaktischen Vorgänge zunächst eine Steigerung der intracellulären Verbrennungsprozesse nach sich ziehen, dann erst eine Reduktion, kann man nach Zufuhr von Antigen beim eiweißallergischen Tiere nicht nur Hypothermie, sondern unter Umständen auch eine Erhöhung der Eigenwärme, d. h. also Fieber feststellen.

Schon GAMALEIA, CHARRIN & RUFFER, ROUX & LÉPINE, BUCHNER[1], KREHL & MATTHES[1] fanden, daß die verschiedensten Proteïne (tierischer oder pflanzlicher [bakterieller] Provenienz), ferner Albumosen, Peptone etc. bei parenteraler Zufuhr pyrogen wirken und daß die wiederholte Einwirkung den Effekt steigert.

FRIEDBERGER & MITA[1] wiesen später nach, daß eiweißanaphylaktische Meerschweinchen auf Antigeninjektion nicht nur mit Temperatursturz, sondern auch mit Hyperthermie reagieren können, und daß das Verhalten der Körpertemperatur von der angewendeten Antigendosis bestimmt wird.

Für artfremdes Serum stellt FRIEDBERGER 5 Grenzwerte auf:

1) Die tödliche Dosis.
2) Die Minimaldosis für Temperatursturz (psychrogene Dosis).
3) Die obere Konstanzgrenze, d. h. jene Mengen, die kleiner sind als die vorigen und die Temperatur konstant lassen.
4) Die fiebererzeugende (pyrogene) Dosis.
5) Die untere Konstanzgrenze, d. h. jene kleinsten Quanten, die nicht einmal mehr Fieber hervorrufen.

Da FRIEDBERGER in der Ueberempfindlichkeit nur eine exzessive Steigerung physiologischer Vorgänge sieht und annimmt, daß alle Eiweißkörper, die beim präparierten Tier in minimalsten Mengen wirken, auch beim normalen Anaphylaxie und Tod in entsprechender Menge auslösen, so suchte er in Gemeinschaft mit MITA die obigen Grenzwerte vergleichsweise für normale und spezifisch sensibilisierte Meerschweinchen festzustellen. Eine seiner letzten Publikationen[18] enthält für intravenös injiziertes Hammelserum folgende Zusammenstellung:

	beim normalen Tier	beim präparierten Tier
Grenze für Temperatursturz:	3,0 ccm	0,000 01
Obere Konstanzgrenze:	1,0 „	0,000 005
Fiebergrenze:	0,05 „	0,000 000 05
Untere Konstanzgrenze:	0,01 „	0,000 000 01

In einem anderen Versuche betrugen die Grenzwerte für Meerschweinchen, die vor 14 Tagen mit 0,01 ccm Hammelserum präpariert waren, 0,0005, 0,00001, 0,000 005 und 0,000 001 ccm Hammelserum intravenös und die Werte für normale Tiere waren tausendmal größer. Bei intraperitonealer Reinjektion waren die Quantitäten im allgemeinen bedeutender; die pyrogene Dosis Hammelserum stieg z. B. für präparierte Tiere auf 0,005 ccm, für normale auf 0,05 ccm.

Die Körpertemperatur nimmt bei Anwendung geeigneter Dosen um 2—3° zu, kehrt aber in wenigen Stunden zur Norm zurück. Diese Fieberreaktion soll streng spezifisch sein und nach FRIEDBERGER die empfindlichste aller bekannten diagnostischen Eiweißproben darstellen.

Führte FRIEDBERGER bei anaphylaktischen Meerschweinchen wiederholt die pyrogene Dosis ein, so konnte er ein mehr oder weniger konstantes Fieber erzeugen; durch Einhaltung verschiedener Intervalle und geänderte Antigenmengen waren auch intermittierende oder remittierende Fieber, durch hohe Dosen kritischer Temperaturabfall (Temperatursturz von PFEIFFER) und Heilung der Ueberempfindlichkeit, d. h. refraktäres Verhalten gegen weitere Injektion von Antigen (Antianaphylaxie) zu erzielen.

Die fiebererzeugende Wirkung kleinster Antigenmengen bei spezifisch überempfindlichen Meerschweinchen wurde von einzelnen Autoren wie BUSSON, VAU-

GHAN, CUMMING & WRIGHT u. a. bestätigt. RÖMER und GEBB vermißten sie beim Linseneiweiß.

Ebenso ergaben Versuche von SCHITTENHELM & WEICHARDT[2], SCHITTENHEIM, WEICHARDT & HARTMANN an Hunden, daß bei schwerer Anaphylaxie im Experiment Temperatursturz, bei leichterer Fieber auftritt, daß also die Temperatur im allgemeinen ein Maß für die Intensität des Prozesses darstellt.

Gleich FRIEDBERGER konnten auch VAUGHAN, WHEELER & GIDLEY, VAUGHAN, CUMMING & WRIGHT bei Kaninchen durch wiederholte subkutane Einspritzungen von Eiereiweiß eine dem typhösen Fieber des Menschen ähnliche Temperaturkurve bekommen; intravenöse Injektionen von steigenden, stündlich verabreichten Eiweißdosen (9—12 Portionen von 0,5—6,0 ccm anwachsend) riefen akutes, in ca. 12 Stunden tödlich endigendes Fieber hervor und zwar sowohl bei normalen als bei vorbehandelten Tieren. Aehnlich wirkten hämolysierte Menschen- oder Kaninchenerythrocyten bei direkter Einbringung in die Gefäße. Meerschweinchen zeigten akutes, zum Tode oder zu unspezifischer Immunität führendes Fieber, wenn man ihnen halbstündlich Kochsalzsuspensionen lebender Bakterien (Prodigiosus, Subtilis, V. cholerae, B. typhi) in die Bauchhöhle spritzte.

Bei der Feststellung und Deutung der pyrogenen Aktion von Eiweißantigenen ist indes große Vorsicht geboten, da auch andere Agentien temperatursteigernd wirken, die mit der Anaphylaxie — so weit man das bis jetzt beurteilen kann — in keinem Zusammenhange stehen.

Dazu gehört vor allem das NaCl, dessen Einfluß nach HEUBNER auf der spezifischen Wirkung des Na-Ions beruht. Nach HEUBNER, BOCK, DAVIDSOHN & FRIEDEMANN bewirken intravenöse NaCl-Injektionen bei Kaninchen, nach VAUGHAN intraperitoneale bei Meerschweinchen Fieber: eiweißanaphylaktische Kaninchen fiebern konstanter und stärker auf NaCl als normale (DAVIDSOHN & FRIEDEMANN). LE PLAY konnte Kaninchen durch intraperitoneale Injektionen physiologischer NaCl-Lösung leichter töten als durch salzärmere, körperfremde Eiweißlösungen, z. B. Ascites. RINGER-LOCKEsche Flüssigkeit wirkt im Gegensatze zu „physiologischer" NaCl-Lösung auf die Körpertemperatur nicht ein, weil das Na-Ion in derselben entgiftet ist (HEUBNER, BOCK).

HEUBNER und BOCK berichten ferner über Versuche, in denen Kaninchen nach 0,1—0,3 mg Arsenik pro Kilogramm Körpergewicht intravenös fiebern, nach 20-fach größeren Dosen Temperaturabfall zeigen. In diese Kategorie gehört auch das Salvarsanfieber, das wohl nicht ausschließlich auf den Bakteriengehalt des zur Lösung verwendeten Wassers bezogen werden kann.

Auch die bloße Einbringung körperfremder Partikelchen in die Blutbahn wirkt pyrogen. Es tritt z. B. Fieber auf, wenn man feinst verteiltes Weichparaffin, Elektrargol und Elektroplatinol intravenös einbringt (HEUBNER, BOCK). Vielleicht ist auch das „Gießfieber" (LEHMANN) und das Fieber nach Protozoeneinschwemmung in die Zirkulation (Malaria) auf diese Weise zu erklären.

Endlich wirken auch manche Substrate temperatursteigernd, die man mit der Anaphylaxie in Konnex gesetzt hat, wie z. B. Anaphylatoxine (MORESCHI & TADINI, SEBASTIANI), defibriniertes arteigenes Blut (MOLDOVAN, FREUND), Bakterienproteine, Peptone, Histone u. dgl., wie bereits hervorgehoben.

Das Fieber soll nach FRIEDBERGER eine anaphylaktische Erscheinung, und zwar konform der Lehre von der parenteralen Verdauung der Ausdruck einer Eiweißzerfallstoxikose sein. Untersuchungen von ARONSOHN und GRAEFE haben jedoch ergeben, daß kein Grund vorliegt, im Fieber einen toxischen Eiweißzerfall anzunehmen. Außerdem ist die Intervention anderer Ursachen, wie z. B. der Zerfall von Blutplättchen (H. FREUND) bei der Entstehung des Fiebers nachgewiesen.

6. Die Muskulatur.

A. Quergestreifte Muskeln. Bei Meerschweinchen, die an aktiver und passiver Anaphylaxie, nach der Injektion von Bakterienanaphylatoxinen, Wittepepton, primär toxischen Antiseris shockartig innerhalb weniger Minuten eingegangen waren, konstatierten Beneke & Steinschneider schollige Zerklüftung und wachsige oder glasige Entartung in der Muskulatur des Diaphragmas, der Extremitäten und anderer Körperteile, die intravital entstanden und von Leukocytenansammlungen in den Interstitien der Schollen begleitet waren. Sie gleichen den Veränderungen bei Intoxikationen durch Schlangengifte, Koffein oder bei gewissen Infektionen (Typhus).

Schon früher hatte Auer beobachtet, daß ein Kaninchen im protrahierten anaphylaktischen Shock eine gewisse Steifigkeit der hinteren Extremitäten zeigte; intravital entnommene Proben der weißen Muskeln sahen grau, opak aus, reagierten nicht auf direkte faradische Reize und färbten blaues Lackmuspapier rot. Es handelte sich demnach um eine intravital entstandene Muskelstarre, die sich bei genauerem Nachforschen auch am Diaphragma nachweisen ließ, selbst dann, wenn der Exitus der Kaninchen rascher eingetreten war. Sie fand sich in gleicher Weise in der Wand der rechten Herzkammer in der Umgebung des Reizleitungssystemes, wo das Myokard häufig ein graues, opakes Ansehen und eine zähe, gegerbte Beschaffenheit darbot, wie man sie nach Digitalis-Intoxikationen wahrnimmt; nach Auer sind diese anatomischen Muskelveränderungen die Ursache des anaphylaktischen Herztodes der Kaninchen.

B. Glatte Muskulatur. Darüber verdanken wir gründliche und für die ganze Anaphylaxiefrage sehr wichtige Untersuchungen W. H. Schultz.

Derselbe überzeugte sich zunächst, daß Darmsegmente von Frosch, Maus, Katze, Hund und Meerschweinchen (in sauerstoffhaltiger Ringerscher oder Howellscher Lösung bei 32—34° C gehalten) sofort mit einer Kontraktion antworten, wenn man geringe Spuren Serum mit ihnen in Berührung bringt. Da sich der Meerschweinchendarm bei weitem am besten für derartige Experimente eignet, so wurden für die weitere Analyse des Phänomens glatte Muskeln dieser Tierart verwendet. Es konnte festgestellt werden, daß sich ausgeschnittene, in indifferenter Flüssigkeit suspendierte glatte Muskeln aus dem Darme, dem Uterus, der Blase, der Aorta und der Vena cava normaler Meerschweinchen sofort zusammenziehen, wenn man arteigenes oder artfremdes Serum, Eiereiweiß oder Pepton auf sie einwirken läßt. Die Reizwirkung der Sera oder hitzekoagulabler Proteïne konnte durch langes Erhitzen auf 90—100° C stark reduziert werden, doch blieb ein gewisser Grad trotz langen Kochens noch immer erhalten. Frisches arterielles Blut übte keinen Reiz aus; sobald sich aber ein Gerinnsel zeigte, kontrahierten sich die Muskeln, d. h. sie reagierten wie auf Serum.

Glatte Muskeln von Meerschweinchen, die wenige Stunden vorher eine Injektion von Pferdeserum oder eines anderen artfremden Proteins erhalten hatten, reagierten auf das betreffende Eiweiß nicht stärker als die normaler Tiere. War aber das Meerschweinchen, von dem der Muskel stammte, bereits anaphylaktisch, so zeigte letzterer einen höheren Grad von Kontraktilität gegenüber einer bestimmten Quantität des Antigens als der Muskel nicht sensibilisierter Tiere.

Die Muskeln antianaphylaktischer Meerschweinchen (s. Antianaphylaxie) verhalten sich, wenn auch nicht immer, so doch unter bestimmten Umständen wie die normaler, nicht sensibilisierter.

Atropin in mäßiger Konzentration oder Adrenalin in Dosen, welche bereits antiperistaltisch wirken, können die Kontraktion von ausgeschnittener normaler

Darmmuskulatur nicht verhindern. Erst Atropinmengen, welche den Muskel so schwer vergiften, daß er auch auf Chlorbaryum nicht reagiert, wirken antagonistisch. Ein Muskel, der sich auf Serumkontakt kontrahiert hat, ist noch für Chlorbaryum deutlich reizbar.

Die Experimente am exzidierten Muskel des normalen Meerschweinchens wurden in ähnlicher Weise auch an isolierten, überlebenden longitudinalen und Ringmuskeln des Katzen- und Hundedarmes, sowie an Muskeln der Pulmonalarterie der Katze ergänzt und ergaben die gleichen Resultate. Durchströmungsversuche an Meerschweinchen und an der Katze zeigten ferner, daß auch die Muskeln der Arterien der Lungen, des Körpers, Herzens und Mesenteriums sich zusammenziehen, wenn lackmusneutrale Proteinlösungen (in höherer Konzentration) ihre Wände berühren.

Die Arbeiten von W. H. Schultz klären viele anaphylaktische Symptome, z. B. den Bronchospasmus, die initiale Drucksteigerung bei Meerschweinchen und Kaninchen, die Harn- und Kotentleerung, das Erbrechen etc. auf. Rätselhaft bleibt dagegen die starke Wirkung, welche Pferdeserum oder Eiereiweiß auf den exzidierten Muskel des **normalen** Tieres ausüben, wenn wir bedenken, daß wir einem normalen Meerschweinchen 5 ccm Pferdeserum ohne alle Folgen, einem anaphylaktischen nicht einmal 0,005 ccm ohne die Gefahr des Exitus injizieren können; die Differenz der Reizbarkeit der normalen und anaphylaktischen glatten Muskelfaser ist im Vergleich dazu verschwindend. Interessant ist die Tatsache, daß arteigenes Plasma erst durch den Uebergang zum Serum ein Muskelreiz wird. Auch erscheint es wichtig, daß sich bei den Durchströmungen der Proteinreiz vom Endothel auf die Muskulatur übertrug.

7. Der Magendarmkanal.

Bei protrahiertem (chronischem) Shock beteiligt sich auch regelmäßig der Magendarmkanal an dem anaphylaktischen Symptomenkomplex, und zwar gilt das für alle Tierspecies inklus. des Menschen.

Beim Meerschweinchen treten — wenn der Exitus nicht schon nach wenigen Sekunden bis zwei Minuten durch Erstickung herbeigeführt wird — Würge- und Kaubewegungen ein, und es wird reichlich und wiederholt Kot entleert (gesteigerte Peristaltik); bei der Obduktion findet man meist nur Hyperämie, bisweilen Hämorrhagien der Baucheingeweide (Gay & Southard[1], Richet[2]), über welche Wolff-Eisner und Scott bei Kaninchen berichten. Rosenau & Anderson sahen bei Meerschweinchen nach dem Shock sogar Dünndarmgeschwüre auftreten. Beim Hunde, der nie akut an Anaphylaxie eingeht, sondern stets protrahiert erkrankt, beobachtet man fast ausnahmslos Erbrechen, Kot- und Urinabgang (Richet), auch blutige Diarrhöen mit Tenesmus. Verenden die Hunde, so zeigt sich der Darm mit blutig-schleimiger Flüssigkeit gefüllt, die Mukosa und Submukosa weisen zahlreiche, miliare Hämorrhagien auf, bisweilen auch die Serosa. Am stärksten affiziert ist das Duodenum, doch wird häufig der ganze Darm einbezogen; im Magen ist der Pylorus ergriffen, der Fundus bleibt frei (Pearce & Eisenbrey). Weichardt & Schittenhelm[1] nennen diese Darmaffektion Enteritis anaphylactica, obwohl es sich hier zunächst nicht um eine Entzündung handelt. Erstinjektionen von nativem Eiweiß (Eiereiweiß, Serum) beeinflussen den Darm nicht (Schittenhelm & Weichardt), wenn nicht exzessiv große Mengen zur Verwendung gelangen (v. Kőrősy); in letzterem Falle kann auch Serum oder Vitellin bei normalen Hunden hämorrhagische Enteritis erzeugen. — Aehnlich wie auf wiederholte parenterale Zufuhr von Eiweißantigen reagiert der Hundedarm auf die erste Einspritzung von Toxalbuminen (Kongestine Richets), von höher molekularen Peptonen z. B. Wittepepton, peptischen Verdauungsprodukten (Landois, Neumeister, Doyon & Gautier, Schittenhelm & Weichardt) und von Bakterienproteinen (Kruse, Selter, Schittenhelm & Weichardt). Niedermolekulare Peptone (Seidenpepton) sind wirkungslos.

Erbrechen und erhöhte Darmperistaltik beobachtet man auch beim Menschen bei der Idiosynkrasie gegen Eiereiweiß. Blutigen Durchfall als Komplikation der Serumkrankheit beschreibt Bomstein.

8. Drüsen.

(Leber, Pankreas, Niere, Nebenniere, Tränen- und Speicheldrüsen, Thyreoidea.)

Die Sekretion der drüsigen Unterleibsorgane, besonders der Leber und des Pankreas (Modrakowski), ferner der Tränen- und Speicheldrüsen wird im anaphylaktischen Shock gesteigert.

Dieselbe Beeinflussung der sekretorischen Funktionen erhält man auch durch Erstinjektion von Pepton, von Extrakten aus Blutegeln, Krebsen, Flußmuscheln, durch intravenöse Einspritzungen wässeriger Organauszüge (Vasodilatine), durch defibriniertes Blut und durch das aus Darmschleimhaut gewonnene Sekretin (Heidenhein, Wolf, Asher, Popielski, Starling u. a.). Starling meint, daß bei allen diesen Stoffen die Beschleunigung des Lymphstromes aus dem Ductus thoracicus zum Teil von der Störung der Leber und der Erhöhung des Pfortaderdruckes abhängt.

Nach länger dauernder parenteraler Eiweißzufuhr stellen sich parenchymatöse und fettige Degenerationen in Leber, Niere, Herzmuskel ein, die von konsekutiver Wucherung des interstitiellen Bindegewebes begleitet erscheinen (le Play, Beaulieu & Villaret); die Schädigung der Niere ist insofern verständlich, als schon die einmalige Einspritzung von heterologem Eiweiß Albuminurie provoziert, das Nierenfilter also durchlässig macht. Ueber die Giftigkeit des im Shock sezernierten Harnes s. S. 1038.

Ucke fand diffuse Grünfärbung des Markzellenprotoplasmas und der Kerne in der Nebennierenrinde und hält es für möglich, daß Blutdrucksenkung und Temperatursturz von einer Fixierung des Adrenalins durch das phäochrome System bedingt werden. Friedberger[18] bemerkt hiezu mit Recht, daß man von einer Beteiligung des chromaffinen Systems erst dann sprechen könnte, wenn die Bestimmung des Adrenalins im Blute vor und nach dem anaphylaktischen Shock einen Schwund oder eine Reduktion ergeben würde.

Nach Hoffmann ist beim Heufieber des Menschen (Anaphylaxie gegen Polleneiweiß) häufig die Schilddrüse erkrankt und kann das Heufieber durch therapeutische gegen die bestehende Struma gerichtete Eingriffe (Strumektomie, Jod etc.) zum Schwinden gebracht werden.

Daß der Leber beim anaphylaktischen Shock des Hundes die Hauptrolle zufällt, versuchte Manwaring zu erweisen.

Er klemmte Aorta und Vena cava unterhalb des Zwerchfells ab und sah, daß die obere Körperhälfte anaphylaktischer Hunde auf Antigeninjektion nicht mit Blutdrucksenkung reagierte; löste er die Klemmen, so trat der Shock ein. Entfernung aller Eingeweide vom Pylorus bis zum Rektum samt der Milz oder Entfernung des Magens, der Nieren, Nebennieren, Ovarien und Uterus vermochten den Shock nicht zu verhindern. Es bleibt also nur die Leber. Um ihre Bedeutung darzutun, wurde der Darm entfernt, und die Leber ganz aus der Zirkulation ausgeschaltet (durch Ableitung des Blutes der unteren Hohlvene und der Pfortader in die Jugularis externa); von den 6 Tieren, bei denen das Experiment gelang, reagierten 4 auf Antigen gar nicht, 2 schwach. Wurden die angelegten Ligaturen 2—3 Minuten nach der Antigeninjektion gelöst und die Leber auf diese Weise wieder in den Kreislauf interkaliert, so fiel der Blutdruck nunmehr in der typischen Art.

Manwaring mußte seinen Tieren Hirudin injizieren oder das Blut abzapfen und defibriniertes infundieren, um Gerinnungen zu verhüten. Voegtlin & Bernheim legten, um dies zu vermeiden, eine Ecksche Fistel an und ligierten die Portalvene in der Nähe des Hilus und zwar erst in dem Moment, in welchem sie das Serum injizierten; außerdem wurde die Arteria hepatica tem-

porär abgeklemmt. Einzelne von den Hunden wurden vor, andere nach Anlegung der ECKschen Fistel sensibilisiert. Auf diese Art kamen VOEGTLIN & BERNHEIM zum gleichen Schlusse wie MANWARING unter scheinbar ganz einwandsfreien Bedingungen; bei völliger Ausschaltung der Leber sahen sie nicht die geringste Blutdrucksenkung und die Lösung der Ligaturen und Einschaltung der Leber hatte keinen Shock zur Folge, wenn diese Prozeduren 10 Minuten nach der Antigenzufuhr erfolgten.

W. H. SCHULTZ bekam aber bei Hunden trotz Ausschaltung von Leber und Darm Blutdrucksenkung, wenn auch keine so intensive wie bei intakten Tieren. Er betont ferner, daß Hunde überhaupt unregelmäßig im anaphylaktischen Experiment reagieren, so daß die wenigen Versuche von MANWARING, VOEGTLIN & BERNHEIM nicht ausreichen, um die Bedeutung der Leber klarzustellen. Beim sensibilisierten Meerschweinchen kommt Shock und Lungenblähung bei ausgeschalteter Leber- und Darmzirkulation ungestört zustande (W. H. SCHULTZ).

9. Periphere Nerven.

GAY & SOUTHARD konnten bei sensibilisierten Meerschweinchen die charakteristische Respirationsstörung auslösen, wenn sie den Vagusnerven mit einem Wattetampon berührten, der mit der Antigenlösung (Pferdeserum) getränkt war. Kochsalzlösung oder Pferdeserum bei normalen Tieren hatten keine Wirkung. GAY & SOUTHARD schlossen daraus, daß der Vagusnerv sensibilisiert sei. Aus späteren Arbeiten geht aber hervor, daß sich wahrscheinlich alle peripheren Nerven im Zustande allgemein erhöhter Erregbarkeit befinden und daß diese erst durch die neuerliche Antigenwirkung unter die Norm herabgesetzt wird.

KLING injizierte bei Kaninchen rohe Kuhmilch intravenös und fand die Erregbarkeit der motorischen Nerven gegen den galvanischen Strom nach Ablauf eines Monates gesteigert. Eine zweite Injektion machte das Phänomen zunächst noch deutlicher, doch fing die Erregbarkeit bald zu sinken an und näherte sich der Norm. KLING sieht darin eine Analogie zur Spasmophilie der mit artfremder Milch aufgezogenen Säuglinge, bei welchen die erhöhte elektrische Erregbarkeit eines der wichtigsten Symptome darstellt, das durch Vermehrung oder Verminderung der Kuhmilchnahrung beeinflußt werden kann.

Nach YAMANOUCHI wird die faradische Erregbarkeit des Ischiadicus bei sensibilisierten Kaninchen herabgesetzt, wenn man auf den freigelegten Nerv Watte auflegt, die mit dem betreffenden artfremden Serum getränkt ist. Wäscht man letzteres weg, so kehrt die Erregbarkeit zurück. Das Phänomen ist spezifisch, d. h. bei mit Pferdeserum vorbehandelten Kaninchen wirkt nur Pferdeserum erregbarkeitsherabsetzend.

10. Das Zentralnervensystem.

BESREDKA[1] stellte die Theorie auf, daß eine primäre Läsion des Zentralnervensystems als die dominierende Komponente des anaphylaktischen Shockes zu betrachten sei. Er fühlte sich dazu berechtigt, weil die intracerebrale Injektion von Antigen auf allergische Meerschweinchen stärker wirkt als die subkutane, intraperitoneale oder selbst intravenöse (nach FRIEDBERGER ist die intracerebrale und subdurale Probe der intravenösen ungefähr gleichwertig), und weil gewisse Narkotika den anaphylaktischen Shock verhindern oder abschwächen. Viele Autoren stimmten BESREDKA in der Folge zu, wie RICHET, BELIN[1], ACHARD & FLANDIN[1], CESARIS-DEMEL u. a.; andere wieder erklären die Hirnsymptome als den bloßen Ausdruck einer sekundären, durch Einströmen des Blutes in die Bauchorgane oder

durch Versagen des Herzens bedingten Hirnanämie (Biedl & Kraus, Scott, Auer u. a.).

Daß die wesentlichen Angriffsstellen der anaphylaktischen Noxe in der Peripherie liegen, ist heute wohl über allen Zweifel sichergestellt. Das beweisen die Experimente an Meerschweinchen, denen das Großhirn samt den basalen Hirnganglien entfernt (Schürer & Strassmann) oder nach vorausgegangener beiderseitiger Vagusdurchtrennung das gesamte Zentralnervensystem gründlich zerstört wurde (Auer), an Kaninchen, denen die basalen Hirnteile, die Medulla oblongata und das Rückenmark zerstört worden waren (Auer), an Hunden, die man dekapitiert oder deren Kopfzirkulation man durch Koppelung mit einem anderen Hund gänzlich eliminiert hatte (Pearce & Eisenbrey). In allen diesen Fällen verursachte die Antigeninjektion typische anaphylaktische Symptome, bei Meerschweinchen und Kaninchen auch akuten Exitus, vorausgesetzt, daß die Tiere vorher präpariert, also anaphylaktisch waren.

Das Zentralnervensystem ist für das Zustandekommen eines maximalen anaphylaktischen Shocks demnach sicher überflüssig. Damit ist aber natürlich nicht gesagt, daß sich das Zentralnervensystem beim intakten Tier an den anaphylaktischen Symptomen in keiner Weise beteiligt; es muß vielmehr durch die Anämie, die gestörte Herztätigkeit etc. sekundär geschädigt werden, und es ist nicht einzusehen, warum die Funktion der Nervenzellen nicht auch primär leiden kann, wenn man berücksichtigt, daß glatte und quergestreifte Muskelfasern, Drüsenzellen, periphere Nerven, Bindegewebe (lokale Anaphylaxie) auf die anaphylaktische Noxe reagieren, und zwar unter Verhältnissen, die eine primäre Läsion höchstwahrscheinlich machen. Für eine wenigstens sekundäre Beteiligung des Gehirnes sprechen die Zustände von Somnolenz, die man beim abgeschwächten Shock verschiedener Tierspecies beobachtet; die Tiere taumeln, fallen um, schließen die Lider, verharren stundenlang in soporösem Zustand und ihre Erholung gleicht oft völlig dem Wiedererwachen aus einem tiefen Schlaf. Dabei ist die Somnolenz oft genug das einzige direkt sichtbare Symptom und kann auch ohne Dyspnoë und Cyanose bestehen. Friedberger & Gröber vermochten ferner Meerschweinchen durch Trepanation sowohl bei aktiver Anaphylaxie wie bei Anaphylatoxinvergiftung gegen die sicher tödliche Dosis zu schützen, konform der von Gröber festgestellten Tatsache, daß dieser Eingriff auch andere Vergiftungen, die auf Erstickung beruhen, antagonistisch beeinflußt (Gröber); sie nehmen an, daß die Eröffnung der Schädelhöhle in beiden Fällen eine Reizung des Vasomotorenzentrums durch erhöhten Hirndruck verhütet. Auch meint Friedberger[18], daß die pyrogene Wirkung kleinster Antigendosen beim anaphylaktischen Tiere nicht anders zu verstehen sei, als durch direkte Beeinflussung des Wärmezentrums. Nach Wolff-Eisner wirkt der anaphylaktische Prozeß besonders auf das Vasomotorenzentrum, durch dessen Reizung verschiedene Phänomene der Ueberempfindlichkeit (Quaddeln, Oedeme, Urticaria) zustande kommen. Dafür soll auch die Tatsache sprechen, daß die schwersten Symptome innerhalb so kurzer Zeit wieder verschwinden können, die antagonistische Wirkung gerade jener Narkotika, die am Vasomotorenzentrum angreifen (s. w. u.) und die große Empfindlichkeit, welche Menschen mit vasomotorischer Labilität gegen Seruminjektionen aufweisen (Todesfälle bei Asthmatikern).

Auffallend bleibt es, warum intracerebrale Antigeninjektionen bei anaphylaktischen Meerschweinchen gerade so starke Effekte entfalten wie intravenöse und warum sie die intraperitonealen und subkutanen Proben um so vieles übertreffen. Doerr & R. Pick sind der Ansicht, daß infolge der intracerebralen Antigeninjektion eine lokale Anaphylaxie zustande kommt, die wegen der Dignität des betroffenen Organes so schwere Folgen zeitigt. Diese Erklärung läßt sich vielleicht mit den Erfahrungen von Ishioka in Einklang bringen, der letalen Shock bekam, wenn er anaphylaktischen Meerschweinchen nur 0,05—0,1 ccm Serumantigen in die Luftröhre brachte. Doch bedarf die Angelegenheit weiterer Untersuchungen.

11. Lokale Anaphylaxie.

Unter diesem Ausdruck versteht man lokale Reaktionen, die nach intrakutaner, subkutaner, intracornealer, subconjunctivaler, intratrachealer Injektion des Antigens bei spezifisch präparierten Tieren und Menschen auftreten. Nach einzelnen Angaben können sie sich auch nach Inhalation zerstäubter Antigenlösungen in der Lunge entwickeln. Sie bestehen in rasch auftretenden Oedemen, die sich durch Zellemigration in Infiltrate umwandeln, welche oft hämorrhagischen Charakter haben; diese exsudativen Prozesse können sich rückbilden oder in Nekrosen übergehen, welche zur Abstoßung und narbigen Ausheilung führen (Arthus, Arthus & Breton, Nicolle, Lewis, Remlinger, Knox, Moss & Brown, Stanculeanu & Nita, Fukuhara u. a.; vgl. auch S. 985f.).

Injiziert man sensibilisierten Tieren größere, aber nicht tödliche Mengen Antigen (Pferdeserum) intravenös, so fallen bald nachher erzeugte Lokalreaktionen geringer aus (lokale Antianaphylaxie). Ferner konnte gezeigt werden, daß Jodoxybenzoënsäure (in einer mit Natriumkarbonat neutralisierten Lösung intravenös eingespritzt) bei Kaninchen die Lokalreaktion stets vermindert oder ganz unterdrückt. Das gleiche ist der Fall, wenn man bei anaphylaktischen Kaninchen und Hunden das Pferdeserum mit der Oxysäure mischt und intrakutan zuführt; es soll das auf der Steigerung der Verbrennungsprozesse durch den O der Jodoxybenzoësäure beruhen, da das Cyannatrium, welches die Oxydationsvorgänge vermindert, die Lokalreaktionen verstärkt (S. Amberg & M. Knox).

Antagonisten des anaphylaktischen Shocks.

Es lassen sich unspezifische und spezifische [d. h. im Wesen der Anaphylaxie (einer Antigenantikörperreaktion) begründete] Antagonisten unterscheiden.

Von den unspezifischen wäre zu nennen:

1) Die Ueberschwemmung des Blutes mit NaCl.

2) Der Einfluß der Hungerdiät*) oder einer besonderen Zusammensetzung der Nahrung.

3) Das Baryumchlorid.

4) Das Atropin.

5) Der Peptonshock. Die in den vorstehenden Punkten angeführten Momente sind bereits an anderer Stelle abgehandelt worden.

6) Giftiger Harn (H. Pfeiffer), Guanidinchlorid (v. d. Heyde). Diese Angaben bedürfen einer Nachprüfung; nach Esch schützt der anaphylaktische gegen den Harnshock, aber nicht umgekehrt.

7) $CaCl_2$ (schon von Netter, Cousin, Gewin u. a. bei der Serumkrankheit des Menschen, später von Chiari & Januschke, R. Hoffmann, C. Kayser bei der Anaphylaxie gegen Polleneiweiß [Heufieber] und bei Asthma bronchiale empfohlen), $KClO_3$, Tallianine, ein ozonisiertes Terpen, Persalze etc.; alle diese Stoffe sollen nach Belin[4] den

*) Nach Besredka soll der Einfluß der Hungerdiät so zu erklären sein, daß durch die Inanition einerseits die Empfindlichkeit des Nervensystems herabgesetzt, andererseits der Komplementgehalt des Blutes vermindert wird. Konstanssow[2] gibt ebenfalls in seiner letzten Publikation an, daß bei aktiv präparierten Hungertieren die Komplementmenge und die Fähigkeit anaphylaktisch zu reagieren mit steigender Kachexie parallel abnehmen. Die Tatsachen, welche über die Bedeutung des Zentralnervensystemes und des Komplementes für das Zustandekommen des anaphylaktischen Shocks bekannt sind, befinden sich jedoch mit diesem Erklärungsversuch nicht im Einklang.

anaphylaktischen Antikörper hyperoxydieren und dadurch beim sensibilisierten Meerschweinchen die Folgen der Antigenreinjektion vereiteln. $CaCl_2$ soll diese Wirkung auch entfalten, wenn man es verfüttert. Am sichersten wird der Shock nach Belin durch Tallianine verhindert, von dem angeblich 1,0 ccm intravenös gegen die tödliche Antigendosis sicher schützt. Eigene Nachprüfungen mit Tallianine ergaben ein völlig negatives Resultat; $CaCl_2$ fanden Rosenau & Anderson [9] wirkungslos.

8) Lecithin gegen den anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens (Banzhaf & Steinhardt [2], Achard & Flandin). Doerr erzielte mit Lecithinum purissimum und Lecithinum ex ovo in verschiedenen, zum Teil sehr hohen Dosen und unter mannigfacher Variierung der zeitlichen Verhältnisse keinen Schutz gegen den anaphylaktischen Shock.

9) β-Imidazolyläthylamin ist nach Dale & Laidlaw, v. d. Heyde, Lurà kein Antagonist, ebensowenig das Na-Salz der Jodoxybenzoësäure, obwohl letzteres die anaphylaktischen Lokalreaktionen zu unterdrücken vermag.

10) Die Narkose. Aktiv präparierte Meerschweinchen sollen nach Besredka die intracerebrale Probe im Aetherrausch ertragen, während nicht narkotisierte Kontrollen unter gleichen Bedingungen innerhalb von 2—3 Minuten eingingen. Morphin oder Opium schützen nicht, wohl aber Chloräthyl, Urethan oder Chloralose, welche die Tiere zwar nicht immer retten, aber den Prozeß von wenigen Minuten bis auf mindestens 16 Stunden verlängern.

Die Angaben von Besredka über die Aethernarkose wurden durch Rosenau & Anderson [9, 11], Biedl & Kraus [9], Banzhaf & Famulener, Anderson & Schultz zum Teile richtig gestellt, zum Teile erweitert. Es zeigte sich, daß der Schutz der Narkose kein absoluter ist, sondern nur ein relativ geringer und wahrscheinlich darauf beruht, daß primäre und sekundäre Angriffsstellen der anaphylaktischen Noxe (Bronchialmuskeln, Zentralnervensystem) in einen Zustand verminderter Erregbarkeit geraten, in welchem sie besonders auf wenig intensive Reize mit abgeschwächten Reaktionen antworten, die das Leben nicht so sehr bedrohen wie die Vollreaktionen des normalen Tieres.

Beim Hunde bleiben in der Narkose die Brechbewegungen, die Krämpfe, die Harn- und Kotentleerung aus, während die Blutdrucksenkung ungehindert zur Entwickelung kommt (Biedl & Kraus [9]). Im Aetherrausch des Meerschweinchens ist die anaphylaktische Respirationsstörung nach kleinen Antigendosen geringer, die Tiere lassen sich bisweilen künstlich atmen und auf diese Weise retten. Ein ähnliches Verhalten zeigen Meerschweinchen, welche durch intraperitoneale Injektion von Alkohol in tiefen Schlaf versetzt wurden (Biedl & Kraus).

Auch mit Chloralhydrat und Chloral-Urethan kann man Meerschweinchen trotz des Shocks am Leben erhalten, besonders wenn man vorher Adrenalin gibt und künstliche Respiration mit reinem O durchführt (Anderson & Schultz). Sehr genaue Daten über Chloralhydrat verdanken wir Banzhaf & Famulener. Narkotisiert man sensibilisierte Meerschweinchen mit 75—100 mg des Mittels intramuskulär, so sind sie gegen die letale intraperitoneal injizierte Antigendosis in 100 Proz. der Fälle geschützt, sterben jedoch im akuten Shock, wenn man das Antigen intrakardial einspritzt. Nur das direkt in die Blutbahn gebrachte Chloralhydrat (30 mg oder mehr in dosi refracta) macht die Tiere auch gegen die intrakardiale (75 Proz.) oder intrakranielle Probe (25 Proz.) refraktär. Es scheinen enge Relationen zwischen der Konzentration der Droge im Blute, der Antigendosis, dem Grad der Ueberempfindlichkeit und der Höhe der Schutzwirkung zu bestehen.

Vielleicht ist es speziell für Meerschweinchen auch von Einfluß, daß Aether, Alkohol, Chloroform und Urethan nach Brodie & Dixon in die Gruppe der bronchodilatatorischen Substanzen gehören (Biedl & Kraus).

11) Die Röntgenstrahlen (vgl. S. 1018).

12) Die tuberkulöse Infektion. Sensibilisiert man Meerschweinchen und infiziert sie gleichzeitig mit tuberkulösem Sputum, so vertragen sie bei der Probe 5—20mal mehr Antigen als nicht-tuberkulöse Kontrollen. Die Erscheinung beruht nicht auf Komplementmangel, sondern auf Herabsetzung der Antikörperproduktion (E. SELIGMANN[2]).

Größeres Interesse als diese im allgemeinen nur sehr schwachen, kurz andauernden Schutzeffekte der unspezifischen Antagonisten bietet das Phänomen der

Antianaphylaxie.

Wenn ein anaphylaktisches Tier mit dem homologen Antigen reinjiziert wird, so erleidet es einen Shock; übersteht es die Erkrankung, so ist es nunmehr gegen eine neuerliche Antigenzufuhr unempfindlich, es ist also nicht mehr anaphylaktisch (OTTO[2], ROSENAU & ANDERSON[6,11], BESREDKA & STEINHARDT[1,2]). BESREDKA nannte diesen, dem Shock folgenden Zustand, in dem sich das Tier scheinbar wie ein normales verhält, Antianaphylaxie*).

Der Grad der Antianaphylaxie, d. h. der Resistenz gegen das Antigen der Vorbehandlung schwankt innerhalb weiter Grenzen, kann aber ein sehr hoher sein. Man mißt ihn natürlich an den Antigendosen, welche das antianaphylaktische Tier ohne Zeichen einer Störung verträgt; diese tolerierten Antigenmengen können das 200-fache Multiplum (KUMAGAI & ODAIRA) oder noch mehr von jener Dosis darstellen, die das anaphylaktische Tier innerhalb weniger Minuten töten.

Die Antianaphylaxie läßt sich sowohl bei aktiv als bei passiv sensibilisierten Tieren erzeugen (DOERR & RUSS[2], BEDREDKA[13]).

Bei aktiv präparierten Meerschweinchen kann man das Antigen zu diesem Zwecke zur Zeit der voll ausgebildeten Ueberempfindlichkeit oder gegen das Ende der präanaphylaktischen Periode (BESREDKA & STEINHARDT), nicht aber zu Beginn derselben injizieren.

Die Zufuhr des Antigens kann subkutan, intraperitoneal, intracerebral, intraspinal (BESREDKA) oder durch Verfütterung erfolgen (RICHET, BESREDKA, WELLS, GRINEFF). Bei subkutaner und intraperitonealer Antigenzufuhr scheint man größere Antigendosen anwenden zu müssen als bei intracerebraler und intravenöser, um aktiv anaphylaktische Meerschweinchen zu desensibilisieren; im ersten Falle benötigt man meist 2—5 ccm artfremden Serums, im letzteren genügen viel kleinere Dosen, mit denen man sich ja auch meist begnügen muß, damit die Tiere nicht im Shock verenden. Die Differenz dürfte auf der trägen und ungleichmäßigen Resorption von subkutan oder intraperitoneal eingespritztem Eiweiß beruhen. Im übrigen ist die zur Erreichung voller Antianaphylaxie nötige Antigenmenge in erster Instanz von dem Grade der bestehenden Ueberempfindlichkeit abhängig.

---

*) Da es sich um ein Fehlen, um ein Ausbleiben der Anaphylaxie handelt, so wäre es sprachlich vielleicht richtiger (CITRON[1], A. v. WASSERMANN, MARBÉ & RACHEWSKI etc.) statt Antianaphylaxie den Ausdruck Ananaphylaxie zu gebrauchen. Es ist aber die erste Bezeichnung allgemein eingeführt und das Grundwort Anaphylaxie schon an sich eine etymologisch falsche Bildung.

Mit Rücksicht auf letzteren Umstand sollte man annehmen, daß die Erzeugung der Antianaphylaxie bei passiv anaphylaktischen Meerschweinchen eine ausgeprägtere Gesetzmäßigkeit erkennen lassen müßte, da ja hier die Ursache der Ueberempfindlichkeit rein humoral und ihr Grad nur von dem einverleibten Antikörper bestimmt ist. Das ist auch der Fall, doch herrschen hier eigentümliche Verhältnisse, deren Kenntnis aus den Arbeiten von Doerr & Russ[2], Anderson & Frost, Kumagai & Odaira erschlossen werden kann.

Anderson & Frost sensibilisierten Meerschweinchen passiv und homolog [mit 3 ccm Antipferdeserum vom Meerschweinchen] und fanden, daß sich der im Immunserum vorhandene Reaktionskörper absättigen ließ, wenn man in vitro ca. 0,001 ccm Pferdeserum hinzusetzte (3. Methode von Doerr & Russ s. S. 1014). Mit dem Gemisch injizierte normale Meerschweinchen wurden nicht passiv anaphylaktisch. Fügte man statt homologem heterologes Antigen hinzu, so vermochte 0,1 ccm Eselserum den Antikörper vollständig, 1 ccm Ziegen- und Schweineserum partiell, 1 ccm Menschen-, Kaninchen-, Rinderserum gar nicht abzusättigen, die mit dem Gemisch vorbehandelten Tiere wurden überempfindlich. Kleinere Dosen als 0,001 ccm Pferdeserum schwächten den Reaktionskörper partiell ab, es entstand ein verminderter Grad von Anaphylaxie (Doerr & Russ). Injizierten Anderson & Frost zuerst 0,01 ccm Pferdeserum, hierauf in steigenden Intervallen 3 ccm Antiserum, so ließ sich eine passive Sensibilisierung nur dann verhüten, wenn das Intervall nicht mehr als 12 Std. betrug; injizierten sie zuerst das Immunserum und dann 0,01 ccm Antigen, so blieb die passive Anaphylaxie nur aus, wenn zwischen beiden Operationen nicht mehr als 6 Stunden vergingen.

Bei den stärker präparierenden Immunsera vom Kaninchen braucht man mehr Antigen, um den Antikörper in vitro abzusättigen (Doerr & Russ); Doerr & Russ mußten zu 1 ccm Antiserum 0,005—0,04 ccm des korrespondierenden Serumantigens zufügen, damit die Meerschweinchen durch intraperitoneale Einspritzung der Gemische nicht mehr passiv anaphylaktisch wurden. Jedenfalls waren aber die neutralisierenden Antigenmengen auffallend klein und stets erheblich geringer, als die Antigenmenge, die bei mit 1 ccm Immunserum präparierten Tieren tödlich wirkte. Kumagai & Odaira erzeugten bei Meerschweinchen passive Anaphylaxie durch 0,4 ccm Antiserum vom Kaninchen und injizierten 24 Stunden später die intravenös tödliche Antigendosis intraperitoneal; nach weiteren 24 Stunden waren die Meerschweinchen gegen ein 200-faches Multiplum Antigen auch von der Blutbahn aus refraktär.

Sind auch diese Angaben lückenhaft, so gestatten sie doch den Schluß, daß genau wie bei den Antitoxinen die Neutralisation des Antikörpers am besten und mit den kleinsten Antigenmengen in vitro gelingt, daß sie aber im Tierkörper schwerer ist und um so größere Antigenquanten erfordert, je größer das Intervall zwischen der Zufuhr von Antigen und Antikörper wird; dabei erscheint es gleichgültig, ob man das Antigen oder den Antikörper zuerst einspritzt. Im letzteren Falle muß man annehmen, daß der präventiv injizierte Antikörper im Organismus entweder verändert oder gebunden oder dem Einflusse des Antigens partiell entzogen wird; denn sonst ist nicht einzusehen, warum die Tiere passiv anaphylaktisch werden, trotzdem man ihnen 6 Stunden nach dem Antikörper 10mal mehr Antigen zuführt, als im Gemischtversuch zur Neutralisation, d. h. zur Verhütung der Anaphylaxie, ausgereicht hätte.

Daß der Grad der Antianaphylaxie beim Meerschweinchen von der Intensität des Shocks abhängt, den es bei der desensibilisierenden Antigenzufuhr erleidet (Bessau), dürfte kaum auf Richtigkeit beruhen.

Doerr sah wiederholt bei aktiv oder passiv präparierten Tieren, welche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen intravenöse Antigeninjektionen erhielten, schwersten Shock, der bei der zweiten Einspritzung tödlich enden konnte. Eine

gleiche Beobachtung machte NETTER am Menschen. Ein 6-jähriges Kind, das schon früher Pferdeserum bekommen hatte, sollte mit Diphtherieserum injiziert werden, und erhielt zunächst, um Antianaphylaxie herbeizuführen, 2 ccm, am nächsten Tage 10 ccm Serum subkutan; beidemale trat ein höchst bedenklicher Shock ein. Andererseits ist es bekannt, daß man bei anaphylaktischen Menschen und Tieren durch fraktionierte oder protrahierte Antigeninjektion eine völlige Antianaphylaxie bei Vermeidung aller Symptome erreichen kann.

Es dauert nur sehr kurze Zeit nach der Antigenreinjektion, bis sich der refraktäre Zustand, die Antianaphylaxie, einstellt; nach intraperitonealer Zufuhr $1^1/_2$—2 Stunden (BESREDKA), nach subkutaner länger, nach intracerebraler oder intravenöser geschieht dies fast momentan (BESREDKA & STEINHARDT, MANWARING[1] u. a.).

Von dieser Regel macht nur die Antianaphylaxie durch Antigenverfütterung eine Ausnahme, die sich aus begreiflichen Gründen viel später einstellt als die parenteral bewerkstelligte (BESREDKA).

Das momentane Zustandekommen der Antianaphylaxie bei endovenöser Antigenzufuhr ermöglicht es, einem anaphylaktischen Tiere tödliche Antigendosen oder Multipla derselben ohne Schaden in die Zirkulation zu bringen, wenn man die Gesamtmenge nicht auf einmal, sondern fraktioniert in kurzen Zeitabständen einspritzt (Méthode des doses subintrantes von BESREDKA); es entsteht auf diese Art sehr rasch ein Zustand kompletter Antianaphylaxie. Dieses Ziel läßt sich (wie DOERR in einer Kritik des Verfahrens von BESREDKA vorausgesagt hat) auch erreichen, wenn man das Antigen intravenös, aber nicht fraktioniert, sondern protrahiert injiziert, wie aus späteren Versuchen von FRIEDBERGER & MITA hervorgeht. Es ist nicht ohne Interesse, daß die verschiedensten Gifte, nicht nur „Anaphylatoxine", Wittepepton, toxische Normalsera (W. H. SCHULTZ) etc., sondern auch giftige Harne (ESCH, MAUTHNER), Alkaloide etc. bei intravenöser Zufuhr besser vertragen werden, wenn man bei gleicher Dosis langsamer einspritzt, oder, was dasselbe ist, die Lösungen stark diluiert.

Das Phänomen der Antianaphylaxie scheint bei allen Tierarten, die anaphylaktisch werden können, vorzukommen und besteht zweifellos auch beim Menschen. Die früheren Behauptungen, daß die Antianaphylaxie beim Kaninchen nicht auftritt (FRIEDEMANN[2], PICK & YAMANOUCHI, YAMANOUCHI[1]), entsprechen nicht den Tatsachen (SCOTT, FRIEDBERGER & GRÖBER). Wohl aber bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Species in anderer Hinsicht.

Die Dauer der Antianaphylaxie ist nämlich beim Kaninchen nur gering, sie beträgt 3—4 Tage nach dem Ueberstehen des Shocks, am 5. Tage erscheint wieder die Hypersensibilität und erreicht am 7. Tage ihr Maximum (SCOTT). Aktiv präparierte Meerschweinchen dagegen, die mit sehr großen Antigendosen intraperitoneal injiziert wurden, können sehr lange im antianaphylaktischen Zustande verharren (OTTO, BESREDKA, ROSENAU & ANDERSON, GAY & SOUTHARD, PFEIFFER & MITA, ANDERSON & FROST); doch zeigen sich schon am 17. Tage bisweilen Spuren zurückkehrender Anaphylaxie, die dann allmählich zunimmt, jedoch erst nach Wochen, Monaten oder Jahren wieder maximal wird (OTTO, ANDERSON & SCHULTZ).

Worauf dieses Verhalten der Meerschweinchen beruht, ist schwer zu sagen. Sicher ist nur, daß der anaphylaktische Antikörper im Blute der Meerschwein-

chen nur in den letzten Stadien des Shocks und kurze Zeit nachher fehlt. Nach einigen Tagen (längstens 17 Tagen) tritt er wieder auf und kann sehr lange (bis zu 450 Tagen und darüber) in größeren Mengen im Blute nachweisbar sein, trotzdem die Tiere selbst sehr wenig gegen Antigen empfindlich sind (Otto, Rosenau & Anderson, Anderson & Frost).

Die antianaphylaktische Periode läßt sich beim Meerschweinchen nicht abkürzen, wenn man während derselben kleine Antigendosen injiziert, etwa in der Absicht, die Tiere frisch zu sensibilisieren (Otto[2]); wohl aber kann man sie beliebig verlängern, wenn man neuerlich große Antigenmengen zuführt. Ebenso läßt sich beim Meerschweinchen von vorneherein lange dauernde Antianaphylaxie erzielen, oder richtiger, der Eintritt der Anaphylaxie für geraume Zeit (viele Monate nach Rosenau & Anderson) verhindern, wenn man in kurzen Intervallen, z. B. täglich, 2—5 ccm Pferdeserum intraperitoneal injiziert (Otto, Rosenau & Anderson, Besredka & Steinhardt, W. H. Schultz, Nadejde). Manche Autoren bezeichnen das letztere Verfahren als „Immunisieren gegen Pferdeserum resp. gegen irgendein Eiweißantigen" und stellen es in Gegensatz zum Sensibilisieren mit einer einzigen kleineren Dosis, was aber zu Mißverständnissen führen kann.

Nach wiederholten intravenösen Injektionen in kurzen Abständen bleiben Meerschweinchen nicht unempfindlich, sondern gehen bei der 3. Injektion oder später akut oder protrahiert ein (Friedberger & Burckhardt). Vielleicht waren in diesen Versuchen die Antigenmengen zu klein oder die Intervalle zu groß; möglicherweise ist auch die Applikationsmethode an dem Hervortreten der Ueberempfindlichkeit schuld.

Die Antianaphylaxie beruht in erster Instanz auf der Absättigung des anaphylaktischen Reaktionskörpers durch das zugeführte Antigen (Friedberger[1]). Daher verschwindet der Reaktionskörper im Shock; auch ist aus diesem Grunde der Grad der Antianaphylaxie abhängig von der Menge des eingespritzten Antigens (Doerr & Russ[2], Anderson & Frost). Injiziert man nur wenig Antigen, so bleibt ein Rest von Antikörper bestehen, dem ein reduzierter Grad von Anaphylaxie entspricht, der dann bei weiterer Antigenzufuhr in Erscheinung tritt. Der Reaktionskörper läßt sich demgemäß „refracta dosi" mit Antigen absättigen (Friedberger[1]) und auf dieser Tatsache beruhen ja die verschiedenen Methoden, eine voll ausgeprägte Anaphylaxie unter Vermeidung des Shocks in Antianaphylaxie zu konvertieren. Ob man das Antigen in kleinen Einzeldosen (Besredka), in möglichst diluiertem Zustande oder auch sehr langsam zuführt (Friedberger & Mita), ob man zunächst ein durch Erhitzen abgeschwächtes Antigen (Vaccin de Besredka) und dann erst vollwirksames einspritzt, ob man der bedrohlichen intravenösen oder intraspinalen Injektion eine relativ ungefährliche subkutane vorangehen läßt, stets handelt es sich um dasselbe Prinzip der präventiven partiellen oder totalen Neutralisation des anaphylaktischen Antikörpers auf eine tunlichst blande Art.

In der Veterinärpraxis und im Tierexperiment, zum Teil wohl auch beim Menschen haben sich die diversen, besonders von Besredka und seinen Mitarbeitern angegebenen Verfahren zur Erzeugung von Antianaphylaxie resp. zur Verhütung akut anaphylaktischer Anfälle als brauchbar bewährt (Besredka & Lissofsky[1], Stanculeanu & Nita, Alexandrescu & Ciuca, Ciuca, Gasperi, Cruveilhier[1], Briot & Dopter, Banzhaf & Steinhardt[2], Mongour, Lissowskaja, Grineff, Marbé & Rachewski, Rosanow). Beim Menschen scheinen sie manchmal zu versagen, und zwar in doppelter Richtung: einmal

bleibt die schützende Einspritzung selbst kleiner Mengen z. B. 1—2 ccm subkutan nicht ohne unangenehme Folgen (NETTER), andererseits verhütet sie nicht immer, daß sich nicht nach 24 Stunden nach einer größeren Quantität neuerlich bedrohliche Symptome entwickeln (NETTER, GRYSEZ & DUPUICH).

Zweifellos ist aber der Verbrauch des Antikörpers nicht die einzige Ursache des refraktären Zustandes, der sich unmittelbar nach dem Abklingen des Shocks einstellt.

Das ergibt sich schon aus der Tatsache, daß man einen ähnlichen Zustand bei aktiv oder passiv präparierten Tieren auch durch verschiedene aspezifische Eingriffe herbeiführen kann, z. B. durch eine Intoxikation mit Wittepepton (BIEDL & KRAUS, H. PFEIFFER, H. PFEIFFER & MITA, KUMAGAI & ODAIRA, BESSAU), durch Guanidinchlorid (V. D. HEYDE), und daß andererseits das Ueberstehen des anaphylaktischen Shocks gegen die Injektion von Wittepepton, gegen Guanidinchlorid (V. D. HEYDE), gegen giftigen Harn (ESCH) und manche andere Noxen schützt.

Daraus läßt sich im vorhinein schließen, daß der Ablauf eines anaphylaktischen Shocks bis zu einem gewissen Grade das Zustandekommen eines zweiten Shocks oder eines damit verwandten Prozesses beeinträchtigen dürfte, auch wenn für die neuerliche Reaktion Antikörper disponibel sind. Es existiert eine ganze Reihe von Beobachtungen, welche die Richtigkeit dieser Vermutung beweisen.

MANWARING machte einen Hund durch Ueberleiten von antikörperhaltigem Blut passiv anaphylaktisch gegen Pferdeserum, injizierte hierauf Pferdeserum und ließ den Shock ablaufen. Sodann ersetzte er das gesamte Blut dieses Hundes durch normales und dieses wieder durch antikörperhaltiges, konnte aber nunmehr durch Antigeninjektion keinen Shock auslösen. — Injiziert man einem normalen Meerschweinchen ein wirksames Gemisch von Pferde- und Antipferdeserum zweimal hintereinander, so reagiert es das zweite Mal nicht (KRAUS & BIEDL), obwohl hier die Ursache nicht in einem Manko an Antikörper gelegen sein kann. — PFEIFFER & MITA fanden nach dem anaphylaktischen Shock herabgesetzte Empfindlichkeit für aktives toxisches Rinderserum. — Ruft man bei einem Meerschweinchen einen schweren Shock durch intravenöse Injektion eines Meerschweinchenpräzipitins vom Kaninchen hervor, so wird es gegen eine nochmalige Wiederholung des Eingriffes resistent (UHLENHUTH & HÄNDEL). In keinem der genannten Fälle kommt eine Absättigung von Antikörpern in Frage.

Diese unspezifischen Herabsetzungen der Reaktionsfähigkeit des Organismus durch den anaphylaktischen Shock erinnern in vielfacher Hinsicht an die bekannte Peptonimmunität oder an die Erhöhung der Resistenz, die man durch intravenöse Injektion wässeriger Organextrakte herbeiführen kann. Ihre Erklärung ist zurzeit unsicher.

Da die Wirkung von Wittepepton und der anaphylaktische Shock Antagonisten sind, so könnte man die unspezifische Resistenzsteigerung durch anaphylaktische Prozesse der Peptonimmunität gleichstellen. Wenn die Peptonvergiftung und der Shock auf gleichsinnigen physikalischen Veränderungen des Blutes oder Zellplasmas beruhen, wäre es möglich, daß nach einmaligem Ablauf derselben die Bedingungen für ein erneutes Zustandekommen fehlen, vielleicht infolge des Verbrauches bestimmter Stoffe oder funktioneller Erschöpfung der reagierenden Apparate, vornehmlich der Leber oder der Kapillarendothelien (NOLF, MANWARING). Schaltet man die Leber bei einem anaphylaktischen Hund aus der Zirkulation aus und spritzt dann Antigen ein, so bleibt der Shock aus; löst man nun die Ligaturen 2 oder 3 Minuten nach der Antigeninjektion, so tritt gewöhnlich der Shock ein, dagegen bleibt er aus, wenn das Intervall mehr als 5 Minuten beträgt, woraus man schließen kann, daß das Antigen irgendwie gebunden oder zerstört würde. Doch wirkt in letzterem Falle eine zweite Antigeninjektion shockauslösend, weil die Leber

der ersten Antigendosis entzogen, also für eine zweite Reaktion intakt war (Manwaring).

Ferner wäre es möglich, daß sich im Shock hemmende Stoffe im Blute oder in den Geweben bilden, welche das erneute Entstehen der für die Reaktion des Körpers nötigen Vorgänge verhindern (Friedemann).

Modrakowski gibt an, daß Hunde in jener Phase des anaphylaktischen Shocks, in welcher die Blutdrucksenkung und die Inkoagulabilität des Blutes ihr Maximum erreichen, für Antigen noch empfindlich sind und daß der refraktäre Zustand sich erst mit der wiederkehrenden Blutgerinnbarkeit einstellt. Andere Autoren, vornehmlich de Waele, Nolf u. a., welche das Wesen anaphylaktischer Prozesse in der thromboplastischen Wirkung der Proteine sehen, identifizieren dagegen die Phase der Ungerinnbarkeit des Blutes (der Antithrombin-Sekretion) mit der Antianaphylaxie oder genauer ausgedrückt mit dem Zustande unspezifischer Resistenzerhöhung, der dem Shock unmittelbar nachfolgt.

Wie man aus diesen Ausführungen ersieht, setzt sich der Zustand, in dem sich das Tier nach dem Ueberstehen eines anaphylaktischen Shocks befindet, aus zwei Komponenten zusammen: 1) der Antianaphylaxie im engeren Sinne, die durch Antikörperabsättigung, d. h. durch einen streng spezifischen Vorgang zustande kommt und daher gleichfalls spezifisch sein muß, und 2) einer unspezifischen Resistenzerhöhung, die eine neuerliche anaphylaktische Reaktion oder auch andere shockartig verlaufende Vergiftungen (Peptonshock, Harnshock u. dgl.) abschwächt.

Daher treffen wir in der Literatur zunächst die Angabe, daß die Antianaphylaxie spezifisch ist d. h. daß anaphylaktische Tiere nur durch Zufuhr des homologen Antigens refraktär werden; injiziert man ihnen statt des homologen ein heterologes Antigen, so bleiben sie anaphylaktisch, verwendet man ein nahe verwandtes, so resultiert ein verminderter Grad von Ueberempfindlichkeit (partielle Antianaphylaxie) für das homologe. Dementsprechend sehen wir die Prüfung der Antianaphylaxie wiederholt mit Erfolg benützt, um die Identität, die größere oder geringere Verwandtschaft oder die Verschiedenheit von Eiweißkörpern zu erweisen; es haben sich sogar auf diesem Wege manche schwierigere Probleme der Eiweißdifferenzierung lösen lassen (Doerr & Russ, H. Pfeiffer & Mita, Anderson & Frost, Wells, Uhlenhuth & Händel[2], Krusius, Yamanouchi, Besredka, Thomsen, Kraus & Doerr u. v. a.).

Otto, H. Pfeiffer, Calvary und in neuerer Zeit Bessau haben die Antianaphylaxie wieder als einen unspezifischen Zustand aufgefaßt, der nach Bessau nicht auf einer Neutralisation von Antikörpern, also auf einer „negativen Phase", sondern darauf beruhen soll, daß die Reaktionsfähigkeit des Organismus gegen anaphylaktisches Gift durch die einmalige Einwirkung desselben herabgesetzt wird.

Veranlassung hierzu gaben vor allem die Erfahrungen über die Antagonisten des anaphylaktischen Shocks (s. daselbst), zu welchen Keysser und M. Wassermann auch anorganische Stoffe (Kaolin) zählen. Ferner konnten H. Pfeiffer & Mita[1] mit Pferdeserum präparierte Meerschweinchen durch Injektion von Schweineserum, Calvary[2] gegen Pferdeserum sensibilisierte Hunde durch Rinderserum gegen die Reinjektion des homologen Antigens resistent machen. Allerdings mußte in diesen Versuchen 60—100mal mehr heterologes Serum injiziert werden als von homologem zur Erzeugung einer Antianaphylaxie nötig gewesen wäre.

Bessau endlich präparierte Meerschweinchen mit 2 Antigenen gleichzeitig, indem er an 2 Stellen des Körpers je 0,5 ccm Pferde- resp. Rinderserum subkutan injizierte. 14—16 Tage später reinjizierte er das eine Antigen (Rinderserum) und zwar 0,05 ccm intravenös oder 1,0 ccm intraperitoneal und prüfte nach weiteren 24 Stunden die Antianaphylaxie durch abermalige Injektion von 0,5 ccm Pferde- oder Rinderserum intravenös. Es zeigten sich die gemischt präparierten Meerschweinchen, die einen durch Rinderserum bedingten Shock durchgemacht hatten, gegen Pferdeserum ebenso geschützt wie gegen Rinderserum, allerdings auch gegen letzteres nur unvollkommen, besonders bei den intravenös desensibilisierten Tieren. Daraus ergab sich für Bessau die Folgerung, daß die Antianaphylaxie nicht darauf beruhen kann, daß sich wegen mangelnder Antikörper kein anaphylaktisches Gift bildet, sondern daß sie durch die Reaktions-

unfähigkeit des Körpers gegen dieses Gift erklärt werden muß. Um dies noch stringenter zu erweisen, injizierte BESSAU Meerschweinchen, die einen anaphylaktischen Shock überstanden hatte, ein „Anaphylatoxin" aus Typhusbacillen und fand die Tiere geschützt, wenn das Intervall nur 1—2 Tage betrug, nach 5 Tagen allerdings nicht mehr. Da es sich im Anaphylatoxin um ein „fertiges Gift" handelt, welches in vitro hergestellt wird, so kann die Resistenz gegen dasselbe nicht auf das Fehlen von Antikörpern infolge vorausgegangener Absättigung zurückgeführt werden.

Es ist das Verdienst von FRIEDBERGER (und seinen Mitarbeitern), diese Frage einer Entscheidung nähergebracht zu haben. Er verwies darauf, daß sich die spezifische Antianaphylaxie und die aspezifische Resistenz in wichtigen Punkten unterscheiden, vor allem durch ihre Dauer und ihren Grad. Die Antianaphylaxie besitzt eine erhebliche Dauer — wenigstens beim Meerschweinchen — und ist so hochgradig, daß das Tier das 100—200-fache Multiplum der sonst tödlichen Antigendosis verträgt; die Resistenzerhöhung verschwindet nach kurzer Zeit und ist so schwach ausgeprägt, daß gerade nur die letale Dosis oder höchstens ein 2—4-faches Multiplum derselben injiziert werden kann, ohne schwerere Störungen zu erhalten. Durch richtige Wahl der quantitativen und eventuell der zeitlichen Bedingungen hat man es daher in der Hand, die aspezifischen Einflüsse in den Hintergrund zu drängen und die Bedeutung der spezifischen Antikörperneutralisation deutlich hervortreten zu lassen.

SZYMANOWSKY präparierte gleich BESSAU Meerschweinchen mit zwei Antigenen (je 0,02 ccm) und reinjizierte dann untertödliche Dosen des einen Antigens; gegen dieses wurden die Tiere absolut refraktär und vertrugen nach 24 Stunden beliebige Dosen, gegen das zweite erwiesen sie sich nur wenig resistent und verendeten bereits akut, wenn man die sicher tödliche Menge nur um weniges überschritt. Das gleiche Verhalten boten Meerschweinchen, welche passiv gegen 2 Antigene präpariert und mit einem derselben desensibilisiert waren (KUMAGAI & ODAIRA); auch hier war die Antianaphylaxie nur gegen dieses Antigen gerichtet, gegen das andere bestand nur ein minimaler Schutz. Der anaphylaktische Shock erhöht auch die Resistenz gegen die Intoxikation mit Wittepepton oder gegen die Injektion der Anaphylatoxine FRIEDBERGERS nur in so geringem Grade, daß von einem Vergleiche mit homologer Antianaphylaxie (BIEDL & KRAUS) nicht die Rede sein kann (KUMAGAI & ODAIRA, RITZ & SACHS, LURÀ); desgleichen schützen die genannten Vorgänge nicht gegen die Reinjektion von Antigen beim anaphylaktischen Tiere, wenn man die sicher letale Dosis nur einigermaßen überschreitet.

LURÀ untersuchte auch, ob bei normalen Meerschweinchen, die mit subletalen Dosen von Anaphylatoxin behandelt waren, ein Schutz gegen eine Injektion von tödlichen Mengen eines gleichartigen (homologen) oder aus einem anderen Material hergestellten (heterologen) Anaphylatoxins wahrzunehmen ist und verneint diese Frage; die vorbehandelten Tiere waren nach 24 Stunden so empfänglich wie normale. Eine kurz dauernde Erhöhung der Resistenz dürfte indes auch hier vorkommen (FRIEDBERGER, BESSAU, SACHS & RITZ). Endlich schützt auch Wittepepton oder β-Imidazolyläthylamin nicht nennenswert gegen Anaphylatoxin und umgekehrt (LURÀ, SACHS & RITZ).

Durch diese Abtrennung einer aspezifischen, kurzdauernden und geringgradigen Resistenz von der spezifischen, langwährenden und bis zur absoluten Unempfindlichkeit steigerungsfähigen Antianaphylaxie werden viele Phänomene klarer und durchsichtiger. Eine Lücke aber bleibt offen: das ist die Tatsache, daß Meerschweinchen, die durch große Dosen Antigen antianaphylaktisch wurden, monate-, ja jahrelang unempfindlich bleiben, trotzdem ihr Blut relativ kurze Zeit nach dem Shock antikörperhaltig wird, und zwar in solchem Grade, daß einige Kubikzentimeter genügen, um ein normales Meerschweinchen passiv

hochgradig anaphylaktisch zu machen. Um die aspezifische Resistenz kann es sich bei der langen Dauer des refraktären Zustandes nicht handeln.

Man wäre hier versucht, an eine verminderte Reaktionsfähigkeit der Gewebe, insbesondere der glatten Muskelfasern zu denken, die ja beim Shock der Meerschweinchen eine so große Rolle spielen. W. H. Schultz hat nun die Reaktionsfähigkeit ausgeschnittener glatter Muskeln von antianaphylaktischen Meerschweinchen untersucht und gefunden, daß sie sich meist so verhält wie beim normalen Tier. In anderen Fällen reagierte aber der Muskel des antianaphylaktischen Meerschweinchens wie der eines überempfindlichen, und zwar bisweilen dann, wenn die Desensibilisierung unter milden Symptomen erfolgt war, regelmäßig aber, wenn der unempfindliche Zustand durch wiederholte Injektionen großer Antigendosen in kurzen Intervallen hervorgerufen wurde. Diese interessanten Experimente bedürfen allerdings einer Ergänzung z. B. in der Richtung, wie sich Antikörpergehalt des Blutes, Reaktionsfähigkeit der Muskeln und des ganzen Tieres zueinander verhalten. Vorläufig kann man nicht sagen, ob der Hemmungsmechanismus, der die langdauernde Antianaphylaxie bei zirkulierendem Antikörper bedingt, in den glatten Muskeln seinen Sitz hat.

Schittenhelm, der ganz auf dem Boden der Hypothese von der Entstehung des Shocks durch parenteralen Eiweißabbau steht, hält es, wie früher schon Weichardt, für wahrscheinlich, daß sich Antitoxine gegen jene supponierten toxischen und höhermolekularen Spaltprodukte bilden können, welche die Ursache des Shocks sein sollen; er faßt also die Antianaphylaxie als antitoxische Immunität gegen das „anaphylaktische Gift" auf. Das vorliegende Tatsachenmaterial läßt diese Auffassung nicht als haltbar erscheinen.

Antiserumanaphylaxie.

a) Normalsera.

Gewisse Normalsera besitzen die Fähigkeit, die Erythrocyten anderer Species in vitro zu lösen, jedoch meist nur in frischem, komplementhaltigem Zustande (Rinder-, Schweine-, Ziegenserum). Injiziert man solche Sera jenem Tiere, dessen Blutkörperchen sie angreifen, so entstehen akute Symptome, welche, wie Kraus, Doerr & Moldovan [3] hervorhoben, den anaphylaktischen ähneln; es treten Krämpfe, Dyspnoë, Asphyxie, Zyanose, plötzlicher Exitus auf, wie die Erfahrungen bei der Transfusion (Landois) und die Experimente von Uhlenhuth [1] und Pfeiffer [2, 3] schon frühzeitig gelehrt haben. Dieses Krankheitsbild entwickelt sich beim Meerschweinchen nach intraperitonealer Einspritzung größerer oder nach intravenöser Injektion kleinerer Mengen von aktivem Rinder-, Schweine- oder Menschenserum (Uhlenhuth & Haendel [1]); erfolgt die Applikation eines solchen Normalserums subkutan, so bilden sich Infiltrate aus, die in Nekrose und Ulzeration übergehen (Uhlenhuth, Pfeiffer), also ähnliche Lokalwirkungen wie nach wiederholter Injektion von primär unschädlichem Pferdeserum beim Kaninchen, Meerschweinchen oder Menschen.

Erhitzt man solche toxische Normalsera auf 56—60° C oder läßt man dieselben in sterilem Zustande längere Zeit stehen, so nimmt ihre Giftigkeit ab. Im allgemeinen hat es den Anschein, als ob die Resistenz des giftigen Faktors der des betreffenden Serumkomplementes entsprechen würde; im einzelnen ergaben sich mehrfache Differenzen (Uhlenhuth & Haendel, Doerr & Moldovan, H. Pfeiffer). Durch Adsorption unverdünnter toxischer Sera z. B. Rinderserum mit Kaolin wird die Toxizität reduziert (Friedberger & Szymanowski, eigene

Versuche); gleichzeitig schwindet das Komplement, während die hämolytischen Normalambozeptoren erhalten bleiben (FRIEDBERGER & SAALECKER).

Im Tiere ruft die Injektion toxischer Normalsera Komplementverminderung hervor, wie das für Rinder- und Hundeserum am Meerschweinchen (TSURU, DOERR & MOLDOVAN, MARKOFF, LOEWIT & BAYER, BUSSON & TAKAHASHI), für Ziegenserum am Kaninchen (ZINSSER) festgestellt wurde. Dieser Komplementschwund ist oft sehr bedeutend und theoretisch interessant, da manche der in Betracht kommenden Normalambozeptoren in vitro durch Meerschweinchenkomplement nicht aktiviert werden, besonders wenn Meerschweinchenerythrocyten als Antigen fungieren; auch steht die Intensität des Komplementverbrauches in vivo zu der geringen vitro-Wirkung resp. Menge von Normalambozeptoren nicht im Verhältnis. Es ist das ein weiterer Beweis, daß Komplementverbrauch nicht immer als Ausdruck einer Antigen-Antikörperreaktion gelten darf.

Die Symptome der Intoxikation mit Normalserum gleichen, wie bereits erwähnt, den Erscheinungen der typischen Anaphylaxie; auch den Temperatursturz (ZINSSER), sowie die vermehrte Harntoxizität bei protrahierter Wirkung (intraperitoneale Injektion) hat man festgestellt (H. PFEIFFER). Nur sieht man zweifellos ungleich häufiger, als das bei aktiver oder passiver Anaphylaxie der Fall ist, daß aus Maul und Nüstern der Tiere reichlicher, blutiger Schaum tritt als Ausdruck eines rasch (innerhalb weniger Minuten) auftretenden Lungenödems. Die Lungen akut verendeter Meerschweinchen sind balloniert, oft ekchymosiert, diffus oder fleckig gerötet und ödematös (BIEDL & KRAUS, KARSNER); im Herzen und in den großen Gefäßstämmen begegnet man häufig intravital entstandenen Thromben (KRAUS und seine Mitarbeiter). Doch beobachtet man auch nach toxischen Normalsera blasse, nicht ödematöse, stark geblähte Lungen und verzögerte Gerinnbarkeit des flüssigen Blutes, so daß durchgreifende Unterschiede gegenüber der Anaphylaxie in dieser Beziehung nicht existieren (GRAETZ, DOERR & MOLDOVAN, CESA BIANCHI, MORESCHI, FRIEDBERGER).

Die tödliche Dosis toxischer Normalsera variiert innerhalb weiter Grenzen. Sie hängt ab: 1) von der Art und vom Alter (UHLENHUTH & HAENDEL, DOERR & WEINFURTER[2]), vielleicht auch von der Individualität des serumspendenden Tieres; 2) von der Zeit, welche zwischen Blutentnahme und Toxizitätsprüfung verstreicht; 3) von der Art des Tieres, dem das Serum injiziert wird; 4) von der Applikationsmethode. Im allgemeinen sind die tödlichen Mengen groß (0,5—2,0 ccm Rinderserum für ein Meerschweinchen von 250 g, von Menschenserum noch mehr); nur Aalserum tötet in Dosen von 0,01—0,02 ccm intravenös oder intracerebral innerhalb weniger Minuten (DOERR & RAUBITSCHEK). Für mittelgroße Kaninchen sind 2—5 ccm frisches Ziegenserum tödlich.

Ein Antagonismus des Atropins gegen die Wirkung giftiger Normalsera wird von einzelnen Autoren (ZINSSER, AUER, BIEDL & KRAUS) bestritten, von anderen (FRIEDBERGER, DOERR & MOLDOVAN, MITA[2]) zugegeben, allerdings nur in dem beschränkten Ausmaß, wie es auch bei der Anaphylaxie zu beobachten ist.

Subletale Dosen toxischer Normalsera schützen gegen letale; die Schutzwirkung ist aber gering, versagt, wenn man die knapp tödlichen Mengen überschreitet und hält sich demnach im Rahmen einer kurzdauernden Resistenzerhöhung. Bis zu dieser Grenze beeinträchtigen auch Vergiftungen mit Normalserum einen folgenden anaphylaktischen Shock (H. PFEIFFER).

Da im allgemeinen jene Sera toxisch sind, welche die Erythrocyten des Empfängers in vitro lösen, so lag es nahe, beide Erscheinungen miteinander in Konnex zu bringen. Nun wird das lytische Vermögen der Normalsera durch Erwärmen auf 56—60° C aufgehoben und läßt sich meist durch Zusatz von frischem Normalserum anderer Tiere nicht reaktivieren; wie bekannt erklärt man das so, daß die Normalhämolysine aus einem thermostabilen Ambozeptor und

einem thermolabilen Komplement bestehen und daß zum Ambozeptor meist nur das Komplement desselben, nicht aber das anderer Tiere paßt. Die Toxizität der Normalsera wird ebenfalls durch 56—60° zerstört, regeneriert sich weder im Organismus noch in vitro durch die Einwirkung eines anderen Normalserums und es haben daher schon R. Pfeiffer sowie später Uhlenhuth & Haendel dieselbe als ein Ambozeptor-Komplementphänomen aufgefaßt.

Unter dem Einfluß der von Friedberger entwickelten Theorie über die Genese des anaphylaktischen Shocks haben dann Doerr[4], Doerr & Moldovan die Giftwirkung frischen Rinderserums, sowie die ähnlichen Effekte aller cytolytischen Normalsera zu den anaphylaktischen Prozessen gerechnet. Doerr stellte sich vor, daß die Abweichung von der typischen Versuchsanordnung nur darin besteht, daß hier das Antigen in Form der Erythrocyten schon im Körper des Tieres vorhanden ist und daß man einen Normalambozeptor samt dem passenden Komplement einführt, wodurch die Bedingungen für das Zustandekommen des Shocks im Sinne der Lehre von der Bedeutung des Komplementes erfüllt wären. Da eine Erythrocytenanaphylaxie tatsächlich existiert und die Identität des dabei fungierenden Antikörpers mit dem hämolytischen höchstwahrscheinlich ist, so war es nur eine logische Konsequenz, die Wirkungen der cytotoxischen Normalsera als Anaphylaxie zu bezeichnen, eine Ansicht, der sich auch Graetz, Gasbarrini, Markoff, Friedemann anschlossen.

In letzter Zeit ist aber die Rolle des Komplementes bei der Anaphylaxie sehr zweifelhaft geworden und es haben sich außerdem manche Einzelheiten ergeben, welche der Deutung von Doerr zuwider laufen.

Zinsser studierte die Toxizität des frischen Ziegenserums für Kaninchen (letale Dosis intravenös 2—5 ccm). Er fand, daß Aether und Atropin keine Schutzwirkung entfalten, konnte keine Antianaphylaxie konstatieren (eine geringe Schutzwirkung ist doch vorhanden), beobachtete aber Komplementverminderung, Temperatursturz und Lungenblähung. Zinsser hält es nicht für ausgeschlossen, daß es sich um einen anaphylaktischen Prozeß handelt, erachtet aber die bisherigen Beweise nicht als ausreichend. Eine intravaskuläre Hämagglutination als Ursache der Symptome läßt Zinsser nicht gelten, da inaktives, hämagglutinierendes Ziegenserum ungiftig ist. Ueber den Träger der Giftwirkung konnte der Autor nicht ins Klare kommen; mit dem hämolytischen Normalambozeptor will er ihn nicht identifizieren, da inaktives Ziegenserum in vitro durch Meerschweinchenkomplement zum Hämolysin reaktiviert wird, seine Giftigkeit aber nicht wiedererlangt. Auch bleibt Ziegenserum toxisch, wenn man es auf überschüssige Kaninchenerythrocyten einwirken läßt und letztere wieder abzentrifugiert. Zinsser neigt daher der Auffassung zu, daß das Gift ein gegen Kanincheneiweiß gerichtetes Albuminolysin im Sinne von Nicolle darstellt.

Beim Aalserum besteht ferner kein Parallelismus zwischen der lytischen Wirkung auf die Erythrocyten und der Toxizität für das betreffende Tier; Katze und Murmeltier sind gegen das Aalgift äußerst empfindlich, viel empfindlicher als das Kaninchen, trotzdem die Blutkörperchen der ersten beiden Arten im Reagenzglase erst durch hohe Konzentrationen, die des Kaninchens schon durch die stärksten Verdünnungen von Ichthyotoxin gelöst werden (Camus & Gley). Es ist ja außerdem sehr fraglich, ob die hämolytische Wirkung des Aalserums komplex ist, auf Normalambozeptor und Komplement beruht (Camus & Gley).

Pferdeserum löst bekanntlich weder die Erythrocyten des Menschen noch irgendeiner Tierspecies, wenigstens nicht in nennenswertem Grade. Es müßte daher am besten von allen Serumsorten vertragen werden d. h. die geringsten unmittelbaren Störungen auslösen. Das trifft für den Menschen, das Kaninchen, Meerschweinchen, den Hund tatsächlich zu. Für die Katze ist Pferdeserum aber keineswegs harmlos; injiziert man Pferdeserum gesunden Katzen intravenös in Dosen von 0,001—0,0025 ccm pro Gramm Körpergewicht, so entsteht ein

akuter Shock, der bei jungen Tieren in wenigen Minuten zum Exitus führt, während sich ältere erholen. Dabei ist es gleichgültig, ob man frisches oder inaktiviertes Pferdeserum verwendet (W. H. SCHULTZ).

FRIEDBERGER ist zwar gleichfalls geneigt, in der Toxizität der Normalsera einen anaphylaktischen Vorgang zu erblicken, erklärt aber die Giftwirkung anders. Er meint, daß alle artfremden Proteine bei parenteraler, speziell intravenöser Einverleibung auf das Normaltier giftig wirken; dabei soll derselbe Mechanismus eine Rolle spielen, wie beim spezifisch vorbehandelten Tier, nämlich eine fermentative Aufspaltung des eingeführten Antigens durch Normalambozeptoren und Komplement zu toxischen Abbauprodukten, nur daß man beim normalen Tier entsprechend mehr Antigen braucht als beim präparierten. Das Verhältnis der Toxizität für den normalen zu der für den präparierten Organismus soll angeben, um wieviel die Empfindlichkeit gegenüber der Norm durch die Präparierung gestiegen ist und wird anaphylaktischer Index genannt (FRIEDBERGER [18], FRIEDBERGER & MITA). Abgesehen davon, daß die Entstehung des anaphylaktischen Shocks durch parenteralen Eiweißabbau unbewiesen ist (RITZ & SACHS, DOERR), lehrt eine kurze Ueberlegung, daß sie, auf die toxischen Normalsera angewendet, zu unhaltbaren Konsequenzen führt.

Vor allem wirken die verschiedenen artfremden Sera außerordentlich ungleich auf normale, annähernd gleich stark auf präparierte Tiere derselben Species. Aalserum ist für normale Meerschweinchen in der Menge von 0,01 ccm akut tödlich, Pferdeserum wird in der Dosis von 5 ccm intravenös glatt vertragen; für das anaphylaktische Meerschweinchen beträgt die Dosis letalis minima beider Sera ca. 0,005 ccm. Erhitzt man toxische Sera auf 56°, so sind sie für das normale Tier ungiftig, für das sensibilisierte gerade so schädlich wie im nativen Zustande. Es ist daher wohl ausgeschlossen, daß in beiden Fällen ein identischer Abbau artfremden Proteins zu ein und demselben Gift vorliegt. Ferner ist vom Standpunkte FRIEDBERGERS nicht einzusehen, warum man beim Normaltier mehr Antigen zuführt; es kann sich ja vom vorbehandelten nur durch die geringe Menge oder schwache Wirksamkeit der Ambozeptoren unterscheiden und dieser Defekt kann durch Antigenüberschuß nicht gedeckt werden. Sehr einleuchtend werden die Widersprüche, wenn man sie in die mathematische Form des anaphylaktischen Index kleidet. Derselbe würde z. B. für aktives Aalserum beim Meerschweinchen 1—2, für inaktives 1000 oder noch mehr betragen; für dasselbe Versuchstier und aktives Hammelserum berechnet er sich auf 100, für inaktives Hammelserum nach einer Tabelle FRIEDBERGERS [18] auf 30 000 usf.

LOEB, STRICKLER und TUTTLE sehen die Todesursache nach intravenöser Injektion frischer, artfremder Blutsera in einer Verstopfung der Lungengefäße. Sie unterscheiden auf Grund ihrer mit Hunde- und Rinderserum an Kaninchen angestellten Versuche zwei Typen toxischer Normalsera. Der eine (beim Kaninchen das Hundeserum) löst die Erythrocyten des Empfängers und setzt auf diese Weise gerinnungserregende Stoffe in Freiheit; es bilden sich um die Stromata kleine Fibringerinnsel, welche in Kapillaren stecken bleiben und dort als Gerinnungszentren fungieren, wodurch weitere Fibrinablagerungen veranlaßt werden. So kommt es in kurzer Zeit zur Obturation der Lungengefäße durch Fibrinpfröpfe und das Zirkulationshindernis führt zu Oedem, Dyspnoë, Hämorrhagien und Exitus. Hirudin vermag dem Gerinnungsprozeß entgegenzuwirken. 56° zerstören die Giftigkeit derartiger Sera rasch; bei systematischer Zufuhr entstehen Antihämolysine, welche die Tiere gegen größere Dosen resistent machen. Die Vertreter des anderen Typs (z. B. Rinderserum) sind Hämagglutinine, ballen die Erythrocyten zu größeren Aggregaten zusammen und führen auf diesem Weg ebenfalls zur Verlegung der Lungenzirkulation und zur Erstickung. Die Koagulation spielt hier keine oder nur eine sekundäre Rolle, Hirudin hat daher auch keinen Schutzeffekt. 56° schädigen die Toxizität erst nach längerer Einwirkung. Auch DEWITZKY, BIEDL & KRAUS haben ähnliche Ansichten geäußert. — Daß die Symptome auf einer Lyse der Erythrocyten und nachfolgenden intravaskulären Gerinnung mit Obturation der Lungengefäße beruhen, trifft aber schon deshalb nicht zu, weil

der Tod nach Injektion lytisch wirkender Sera blitzartig eintreten kann, ohne daß eine Hämolyse oder irgendeine Spur intravaskulärer Gerinnung nachweisbar wäre. Eine Hämagglutination wäre allerdings möglich, doch bestreiten Kraus & Sternberg, daß sie sich im strömenden Blute entwickelt, da sie die Verklumpung der Erythrocyten nach intravenöser Einspritzung hämolytischer Immunsera stets erst extravaskulär zustande kommen sahen. — Auch wirkt das für Katzen so giftige (aktive oder inaktive Pferdeserum) auf Katzenblutkörperchen nicht lytisch, aber auch nicht in nennenswertem Grade agglutinierend ein (viel schwächer als auf Meerschweinchenerythrocyten).

Es läßt sich demnach keiner der bis jetzt vorliegenden Erklärungsversuche auf alle Fälle anwenden, und solange wir keinen klareren Einblick in die Ursachen der Toxizität der Normalsera haben, muß es in suspenso bleiben, ob und wieweit das Phänomen mit der Anaphylaxie verwandt ist. Von Bedeutung ist aber, daß auch das arteigene Serum ganz dieselbe Toxizität zeigen kann wie ein artfremdes, und zwar: 1) während seiner Entstehung aus dem Blutplasma d. h. während der Gerinnung, 2) nachdem es mit artfremden Proteinen in Kontakt war (sogenannte Anaphylatoxindarstellung nach Friedemann und Friedberger). Darauf kommen wir noch zurück.

b) Immunsera.

Für die Toxizität solcher Immunsera, deren Antikörper gegen die Zellen oder das Serumeiweiß jenes Tieres gerichtet sind, dem man sie injiziert, ist die von Doerr & Moldovan gegebene Deutung einer umgekehrten Anaphylaxie, d. h. einer Zuführung von Antikörper in den antigenhaltigen Organismus plausibel. Sie wurde auch von Hartoch, Friedemann, Friedberger und von Turro & Gonzalez akzeptiert, welch letztere diesen Spezialfall als „Anaphylaxie inverse“ bezeichnen.

Daß hämolytische Immunsera auf solche Species, deren Erythrocyten sie in vitro zu lösen vermögen, bei intraperitonealer oder intravenöser Injektion akut toxisch wirken, ist seit Belfanti & Carbone (1898) bekannt und von Bordet, Gruber, Kraus & Sternberg, H. Pfeiffer u. a. bestätigt. In dieselbe Kategorie rangieren auch alle Angaben über akuten Exitus nach intravenöser Einspritzung verschiedener Cytolysine (der Leukotoxine von Delezenne & Metschnikoff, der Neurotoxine und Hepatotoxine von Rossi, Joannovics u. a. m.).

Subkutan eingespritzt erzeugen solche Sera Infiltrate und Nekrosen (lokale Anaphylaxie); endovenös führen sie in Mengen von 0,5—2,0 ccm akuten Exitus herbei, und zwar sowohl im aktiven wie im inaktiven Zustande, falls sie vom Kaninchen stammen. Werden dagegen hämolytische Ambozeptoren gegen Meerschweinchenerythrocyten vom Rinde gewonnen und komplementfrei d. h. als inaktives Serum Meerschweinchen eingespritzt, so bleiben Shockphänomene aus; die Ursache soll nach Uhlenhuth & Haendel darin liegen, daß die Ambozeptoren des Rindes im Meerschweinchen kein passendes Komplement finden, was aber nicht zutrifft, da auch inaktive Kaninchensera durch Meerschweinchenkomplement nicht zum Lysin für Meerschweinchenerythrocyten ergänzt werden und sich doch für Meerschweinchen nahezu so giftig erweisen wie aktive. Die Symptome am lebenden und die Sektionsbefunde am verendeten Meerschweinchen sind im Prinzip dieselben wie bei der Anaphylaxie; doch sind Oedeme und intravaskuläre Thrombosen häufiger; Atropinum sulfuricum zeigt eine deutlich antagonistische Wirkung. Die Injektion der aktiven Sera hat nur geringen Komplementschwund zur Folge; im inaktivierten Zustand einverleibt, reduzieren sie das Komplement derart, daß es sich in vitro dem Nachweis entzieht (Doerr & Moldovan).

Daß der Träger des toxischen Einflusses bei den hämolytischen Sera mit dem hämolytischen Ambozeptor identisch ist, geht daraus hervor, daß sich inaktive Sera durch Adsorption mit Erythrocyten in vitro entgiften lassen und daß die shockauslösende Wirkung nunmehr in den ambozeptorbeladenen Erythrocyten nachweisbar wird. Doch beruht die Giftwirkung solcher Sera nicht auf der Hämolyse der Erythrocyten des vergifteten Tieres, da der Exitus nachweislich auch hier vor der Hämolyse eintritt.

Für Sera, welche sich nicht gegen die Zellen, sondern gegen das Serumeiweiß des Empfängers kehren, kommt die Hämolyse als ursächliches Moment a priori nicht in Betracht. Doerr & Moldovan, Uhlenhuth & Haendel, Hartoch, Turrò & Gonzalez konnten nämlich im Gegensatz zu älteren Angaben beweisen, daß auch Meerschweinchenpräzipitine vom Kaninchen auf Meerschweinchen akut tödlich wirken, selbst wenn sie keine Spur von Hämolysin für Meerschweinchenerythrocyten enthalten. Doerr & Moldovan haben die Wirkungen dieser präzipitierenden Sera dem Verständnis näher gebracht, indem sie dieselben Effekte (akuter Exitus, Lungenblähung, Nekrosen bei Subkutaninjektion, Temperatursturz etc.) mit eiweißfällenden Kolloiden, vornehmlich mit Kieselsäurehydrosol (in 0,7—1-proz. Lösung) hervorbringen konnten. Da die Wirkung der Kieselsäure auf Meerschweincheneiweiß auch in vitro der Ausflockung durch ein spezifisches Präzipitin gleicht, so war es zulässig, in der Reaktion zwischen Eiweiß und Kolloid resp. Präzipitin im Tiere das ursächliche Moment des Shocks zu suchen; hier kann es sich natürlich nicht um einen parenteralen Abbau handeln, sondern nur um einen Gerinnungsvorgang, um eine thromboplastische Wirkung, welche durch die Störung des labilen Gleichgewichtes der Blutkolloide ausgelöst wird. Dementsprechend finden sich bei beiden Vorgängen häufig intravaskuläre Thromben, wenn auch Bilder wie bei typischer Anaphylaxie mit flüssigem, ungerinnbarem Blute oft genug zur Beobachtung kommen.

Die Intoxikation mit Meerschweinchenpräzipitin schützt Meerschweinchen nur wenig oder gar nicht gegen eine neuerliche Vergiftung mit tödlichen Dosen (Uhlenhuth & Haendel, Turrò & Gonzalez, Doerr & Moldovan); sie erhöht die Resistenz gegen den Peptonshock in geringem Grade und umgekehrt. Es handelt sich hier offenbar um schwache, aspezifische Resistenzerhöhungen im Sinne von Friedberger.

Prinzipiell verschieden und viel schwerer verständlich sind die akuten Giftwirkungen solcher Immunsera, welche mit den Zellen oder dem Eiweiß des vergiftbaren Tieres in vitro keine Reaktion geben, Giftwirkungen, welche schon Pick & Yamanouchi, sowie v. Dungern & Hirschfeld in einzelnen Fällen beobachtet hatten. Friedberger & Hartoch[2] fanden dann, daß Antihammelsera vom Kaninchen, bei Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, Komplementschwund erzeugen, und Hartoch[1] konstatierte weiter, daß die intravenöse Zufuhr unter anaphylaktischen Erscheinungen tötet. Später nahmen Friedberger & Castelli die Frage nochmals in Angriff und zeigten, daß sowohl präzipitierende als hämolytische Antihammelsera, ferner Antityphussera (bakteriolytische Ambozeptoren für Typhusbacillen, gewonnen vom Kaninchen) Meerschweinchen intravenös akut töten können und zwar in Dosen, welche zwischen 0,05 bis 1,0 ccm und darüber pro 100 g Körpergewicht schwankten.

Später dehnten FRIEDBERGER und seine Mitarbeiter MITA, NATHAN, ITO und GIRGOLAFF diese Untersuchungen auf Kaninchenimmunsera aus, die mit anderen Eiweißantigenen (Pferde- und Rinderserum, Bierhefe, verschiedenen Bakterien) hergestellt waren und fanden sie sämtlich giftiger als Normalkaninchenserum. FRIEDBERGER[18] formuliert daher das Gesetz, daß alle Immunisierungen mit artfremdem Eiweiß die Serumtoxizität steigern, ja er hält es trotz negativer Untersuchungsergebnisse für möglich, daß auch antitoxische Sera diese erhöhte Giftigkeit besitzen können, da Beobachtungen vorliegen, „nach welchen bestimmte Fabrikationsnummern eines Diphtherieserums in besonders zahlreichen Fällen toxisch wirkten."

Nach FRIEDBERGER sind auch Antihammelsera vom Meerschweinchen in geringem Grade für Meerschweinchen, nach JOACHIMOGLU solche von Enten und Hühnern für Tauben primär giftig.

Intoxikationssymptome und Obduktionsbefund gleichen im allgemeinen jenen bei der Anaphylaxie (FRIEDBERGER, DOERR & MOLDOVAN, GRAETZ), doch sind Oedeme und Hämorrhagien der Lunge sowie intravaskuläre Thrombosen relativ oft zu beobachten (BIEDL & KRAUS, DOERR & WEINFURTER[1, 2]). Atropin hat eine geringe Schutzwirkung (DOERR & MOLDOVAN, FRIEDBERGER & CASTELLI); die Vergiftung wird von intensivem Komplementschwund begleitet (FRIEDBERGER & HARTOCH) und hinterläßt eine geringe Resistenz gegen erneute Injektionen eines solchen Antiserums. Subkutane Applikation von Hammelhämolysin provoziert beim Meerschweinchen Nekrosen (DOERR & MOLDOVAN).

Durch Erhitzen auf 65° wird die Toxizität dieser Kaninchenimmunsera für Meerschweinchen fast völlig zerstört, durch Erwärmen auf 56° nur in geringem Grade abgeschwächt (FRIEDBERGER & CASTELLI). Fällt oder adsorbiert man den Antikörper des Immunserums mit dem homologen Antigen, so wird es atoxisch (FRIEDBERGER & CASTELLI, DOERR & MOLDOVAN); desgleichen kann man die Giftigkeit der Immunsera vermindern, wenn man sie gemischt mit Antigen einführt oder das Antigen präventiv injiziert (FRIEDBERGER & CASTELLI). Behandeln mit Jodlösung reduziert bei Konservierung der fällenden Funktionen (z. B. präzipitierender Antihammelsera) die Fähigkeit, in vitro Komplement zu binden und in vivo akute Symptome auszulösen, in hohem Grade (v. DUNGERN & HIRSCHFELD[4]).

Da die Toxizität innerhalb weiter Grenzen vom Antikörpergehalt der Immunsera unabhängig war, soferne man diesen als Präzipitin oder lytischen Ambozeptor in vitro bestimmte, so nahmen FRIEDBERGER & CASTELLI an, daß die giftig befundenen Sera neben Antikörper noch einen R e s t v o n A n t i g e n enthalten, welche beide im Immuntier (Kaninchen) koexistieren, ohne miteinander zu reagieren; erst im Körper des mit dem Immunserum injizierten Meerschweinchens fände die Vereinigung und unter Intervention von Komplement die „Anaphylatoxinbildung" statt.

Nach der Beobachtung von FRIEDBERGER & CASTELLI sinkt die Toxizität der Sera von wiederholt immunisierten Kaninchen nach jeder Antigenzufuhr (negative Phase), kehrt dann allmählich zur maximalen Höhe zurück, um schließlich wieder zu sinken; i n d i e s e m 3. S t a d i u m k ö n n e n a b e r P r ä z i p i t i n e u n d l y t i s c h e A m b o z e p t o r e n n o c h e i n e w e i t e r e Z u n a h m e e r f a h r e n.

Die tatsächliche Existenz der A n t i g e n r e s t e erscheint jedoch unbewiesen. FRIEDBERGER beruft sich auf Versuche von HINTZE, aus denen hervorgehen soll, daß anaphylaktisches Antigen und zugehöriger Antikörper im Serum von Kaninchen nebeneinander nachweisbar sein können. Aus den Experimenten von HINTZE läßt sich aber nur entnehmen, daß bei n o r m a l e n Kaninchen, denen man ein e i n z i g e s Mal r e l a t i v g r o ß e Dosen von Pferdeserum oder Eidotter

intravenös einspritzt, Antikörper (Präzipitine, komplementablenkende Ambozeptoren) zu einer Zeit auftreten, wo die Immunitätsreaktionen auf Eiweißantigen noch positive Ausschläge geben; der Zeitraum, innerhalb dessen dies der Fall ist, beträgt aber nur 1—2 Tage. Antikörper und Antigen sind während dieses Termines nur in Spuren vorhanden, und wie die Menge des Antikörpers einigermaßen steigt, verschwindet das Antigen völlig. Wiederholt injizierte Kaninchen produzieren rasch und viel Antikörper in Form von Präzipitin oder Ambozeptor und haben daher auch wenige (3—4) Tage post injectionem keine nachweisbaren Antigenreste; die Toxizität des Serums ist aber gerade nach wiederholter Antigenzufuhr viel stärker als nach einmaliger und überdauert in beiden Fällen beträchtlich die Existenz von Antigenresten, soweit diese als präzipitables Eiweiß oder mit der Komplementablenkung demonstrabel sind.

Ebensowenig kann die Arbeit von JONESCO-MIHAIESTI zur Beurteilung der Frage herangezogen werden. Er injizierte Kaninchen innerhalb von 12—20 Tagen in 4-tägigen Abständen 40—70 ccm Pferdeserum und machte am 7. bis 14. Tage nach der letzten Einspritzung einen Aderlaß. Mit 0,02—0,03 ccm des erhaltenen Serums konnte er Meerschweinchen aktiv gegen Pferdeserum präparieren, so daß sie nach 18—22 Tagen auf die Probe mit Exitus reagierten. Derartige Mengen von Antigen werden aber nie zur Immunisierung der Kaninchen verwendet, so daß wir durch diese Versuche keinen Aufschluß über die Existenz von Antikörpern unter gewöhnlichen Bedingungen erhalten; die Toxizität der antigenhaltigen Antisera hat JONESCO-MIHAIESTI nicht geprüft. FRIEDBERGERS Annahme ist auch a priori unwahrscheinlich, da nicht einzusehen ist, warum die Antigenreste des Immunserums im Kaninchen keine Verbindung mit dem Antikörper eingehen sollen, wohl aber im Meerschweinchen, und warum die Toxizität durch weiteren künstlichen Zusatz von Antigen nicht gesteigert, sondern vermindert wird. Auffallend ist ferner die Angabe, daß Kaninchenimmunsera nur für Meerschweinchen, nicht aber für Kaninchen toxisch sind, selbst in der 5—7-fachen Menge der Dosis letalis und daß auch Immunsera vom Meerschweinchen auf Kaninchen primär nicht toxisch wirken.

v. DUNGERN & HIRSCHFELD[2] lehnen daher die Hypothese von FRIEDBERGER entschieden ab. Sie nehmen als Ursache der primären Giftigkeit der Immunsera einen vorläufig unbekannten Antikörper an, weil nach Antigeninjektion die Toxizität sinkt, und diese negative Phase nur als Absättigung eines Antikörpers, der Träger der physiologischen Wirkung ist, gedeutet werden könne.

DOERR & WEINFURTER[1] haben daher die ganze Frage nochmals nachgeprüft und bestätigt, daß das Serum von Kaninchen durch Immunisierung mit artfremdem Eiweiß oder heterologen Erythrocyten für Meerschweinchen tatsächlich pathogen werden kann. Das toxische Prinzip ist im Blute der Kaninchen präformiert und wird nicht etwa extravaskulär bei der Abscheidung des Serums aus dem geronnenen Blute gebildet. DOERR & WEINFURTER bestimmten bei jeder Serumprobe außer der Toxizität auch den Gehalt an Präzipitin, Lysin (Ambozeptor) und anaphylaktischem Reaktionskörper sowie das Vorhandensein von Antigenspuren in Form von präzipitabler Substanz oder in Form von Anaphylaktogen und kamen wie FRIEDBERGER & CASTELLI zu dem Schlusse, daß die Giftigkeit nicht von dem Gehalt an irgendeinem der bekannten Antikörper bedingt sein kann; aber auch die Koexistenz von Antigenresten darf nicht als Ursache der Toxizität gelten, da die Antigenreste vor eintretender Giftigkeit völlig aus dem Blute des Immuntieres schwinden und die Toxizität gerade in jener Phase nicht nachweisbar ist, in welcher Antigen und Antikörper koexistieren. Auch waren die wirksamen Mengen Antieiweißserum bisweilen so minimal, daß sie weder genug Antigen, noch genug Antikörper enthalten konnten, als für eine anaphylaktische Reaktion erforderlich wäre. Endlich wissen wir ja, daß Gemische von Antigen und Antikörper beim Meerschweinchen in den seltensten Fällen schwere Shocksymptome oder gar akuten Exitus auslösen und die Antieiweißsera können daher nicht solche Gemische sein.

DOERR & WEINFURTER[1] konstatierten ferner, daß den Hammelantigenen eine Sonderstellung zukommt, wie das früher schon RITZ & SACHS vermutet. Hammelserum und Hammelerythrocyten machen schon nach einmaliger Injektion das Serum von Kaninchen toxisch; wiederholte Zufuhr wirkt in dieser Richtung äußerst regelmäßig und es lassen sich dabei sehr beträchtliche Giftigkeitsgrade erzielen (Dosis letal. pro 100 g Meerschweinchen 0,03 ccm). Andere Eiweißantigene vermögen zwar auch Serumtoxizität herbeizuführen; die Erscheinung ist aber inkonstant, relativ selten, wird nur nach längerer, methodischer Immunisierung beobachtet und der toxische Titer hält sich in niedrigen Grenzen. Da zu diesen Experimenten Pferde-, Rinder- und Hundeserum, die entsprechenden Erythrocyten, Hühnereiklar, Cholera-, El Tor-Vibrionen, Staphylokokken, Typhusbacillen, Hefezellen benutzt worden waren, Antigene, von welchen einzelne für Meerschweinchen bedeutend giftiger sind als Hammelserum, so kann die Toxizität der Antisera nicht durch die Giftigkeit des Antigens bedingt sein (BIEDL & KRAUS). Ferner vermochten DOERR & WEINFURTER[1] zu zeigen, daß auch ein verschieden rascher „Abbau" der verschiedenen Eiweißantigene (FRIEDBERGER & NATHAN) für die Differenz der Giftigkeit der korrespondierenden Immunsera nicht verantwortlich gemacht werden kann.

Die Sonderstellung der Hammelantigene, die auch BIEDL & KRAUS, DOERR & MOLDOVAN u. a. aufgefallen war, legt den Gedanken nahe, daß der Zusammenhang zwischen Serumtoxizität und Immunisierungsprozeß ein mehr indirekter sein dürfte und daß auch vielleicht andere Eingriffe das Serum von Kaninchen giftiger machen können, als das de norma der Fall ist.

Dementsprechend fanden DOERR & WEINFURTER[2], daß das Serum von Kaninchen nach wiederholten, ausgiebigen Aderlässen 2—3mal so giftig werden kann, als vor der Anämisierung. Injektionen von Wittepepton, Kieselsäurehydrosol, langes Hungern (Zerfall körpereigenen Eiweißes) beeinflußten die Pathogenität von Kaninchenserum für Meerschweinchen nicht.

Die Wirkung der Hammelantigene findet übrigens ein Pendant in der Steigerung der Serumgiftigkeit durch Organextrakte, und es ist nun sehr interessant, daß FORSSMAN durch Immunisierung von Kaninchen mit Meerschweinchenorganen (Leber, Milz, Niere, Gehirn, Herz), mit Pferde- und Katzennieren hochwertige, spezifische Hammelhämolysine erhalten konnte. Die Identität der durch Hammeleiweiß und Organextrakt geschaffenen Serumveränderungen kommt also nicht allein in der Toxizität für Meerschweinchen zum Ausdruck.

v. DUNGERN & HIRSCHFELD haben mehrere Experimente angestellt, die in dieses Gebiet fallen. Sie zeigten, wie früher schon v. DUNGERN, daß das Blut von Kaninchen durch die Vorbehandlung mit arteigenen Organgeweben (Leber, Niere, Hoden) für manche andere Kaninchen toxische Eigenschaften gewinnt und daß diese auch dem Blute schwangerer Tiere zukommen. Das Blut normaler Männchen ist für andere Männchen ungefährlich. Nun hat MOLDOVAN darauf verwiesen, daß alle Versuche, in denen intravenös injiziertes, frisches defibriniertes Blut in Verwendung kommt, nicht einwandsfrei sind, da in solcher Versuchsanordnung auch artgleiches, ja vom selben Individuum stammendes Blut, desgleichen ganz frisches oder aus den Koagulis abgepreßtes Serum den Tod durch intravaskuläre Gerinnungen hervorruft. In der Tat bekam SCHENK bei einer Nachprüfung der Befunde von v. DUNGERN Thrombosen, und zwar auch bei den männlichen Kontrollen. Die Behauptung, daß Organimmunisierung oder Gravidität das Serum in ähnlicher Weise giftig macht wie die Einspritzung von Hammeleiweiß, könnte darum noch immer richtig sein; das durch v. DUNGERN & HIRSCHFELD vorgebrachte Beweismaterial erscheint aber

nicht vollkommen überzeugend. Gräfenberg & Thies machten bei Kaninchen eine Einspritzung von Hodenextrakt und fanden die Toxizität des Serums für Meerschweinchen nach 1—3 Wochen gesteigert; doch war die Erhöhung der Serumgiftigkeit nur dann nennenswert, wenn der Hode vom Meerschweinchen stammte, so daß es sich um die Wirkung eines gegen Meerschweincheneiweiß gerichteten Antikörpers (Anaphylaxie inverse) handeln könnte. Männliche Tiere waren gegen die Hodenantisera empfänglicher als weibliche. Forssman & Hintze verfielen in einen ähnlichen Fehler wie Gräfenberg & Thies. Sie immunisierten Kaninchen mit Meerschweinchenniere und fanden, daß das Serum derselben auf Hammelerythrocyten stark lytisch, auf Meerschweinchen toxisch wirkte (1,0—1,5 ccm = Dosis let.). Forssman & Hintze schließen allerdings einen Meerschweinchenantikörper als Ursache der Giftigkeit aus, da die letztere durch Adsorption mit Meerschweinchenerythrocyten nicht reduziert wurde. Um die Frage zu entscheiden, ließ Doerr durch R. Pick Kaninchen mit Pferdeniere immunisieren; schon nach zwei Injektionen betrug die einfach lösende Ambozeptordosis des Kaninchenserums 0,0003 ccm und 0,15 ccm waren pro 100 g Meerschweinchen akut tödlich. Der Träger der Toxizität widerstand dem halbstündigen Erwärmen auf 56° C (nicht publiziert).

Bakterienanaphylaxie.

Da die Bakterien spezifisches, antigenes Pflanzeneiweiß enthalten, wie dies schon aus der Existenz der Bakterienpräzipitine (R. Kraus) hervorgeht, so ist es nur natürlich, daß man mit ihren Leibern oder daraus hergestellten Extrakten aktive und passive Anaphylaxie erzeugen kann.

Es wurde bereits in der historischen Uebersicht der ersten Versuche in dieser Richtung gedacht, insbesondere der Arbeiten von R. Pfeiffer und Wolff-Eisner, und die Vorstellung kritisch besprochen, welche man an die Ergebnisse derselben geknüpft hat. In der ausgesprochenen Absicht, eine der Serumanaphylaxie ähnliche Erscheinung zu erzeugen, experimentierten zuerst Rosenau & Anderson[6] mit zellfreien Extrakten aus Typhus-, Coli-, Heu-, Tuberkel- und Anthraxbacillen, Axamit mit solchen aus Hefen und erzielten beim spezifisch sensibilisierten Meerschweinchen akute und intensive Symptome, beim unvorbehandelten (normalen) dagegen keine oder wenigstens keine unmittelbaren Wirkungen. Kraus & Doerr berichteten dann über gleiche Resultate und wiesen die Spezifität, sowie die passive Uebertragbarkeit der Bakterienanaphylaxie nach und später mehrten sich die positiven Erfolge (Kraus & v. Stenitzer, Holobut[1, 2], Vaughan[2, 3], Ascoli[1], Tsuru, Delanoë[1, 2, 4], Livierato[4], Kraus & Amiradžibi, Yamanouchi[1], Orsini[1], Baldwin, Rosenow, P. Th. Müller), wenn auch manche Widersprüche hinsichtlich des Grades der Ueberempfindlichkeit, der Bedingungen ihrer Erzeugung und ihrer Spezifität zutage traten.

Einzelnen Forschern gelang es nämlich überhaupt nicht, an Laboratoriumstieren aktive Bakterienanaphylaxie zu erzeugen (Weil und Braun), andere gaben wieder an, daß ihre Versuche mit bestimmten Bakterienarten (Sobernheim bei Milzbrandbacillen, P. Th. Müller[1] bei Streptokokken) gescheitert seien oder doch nur inkonstante, mit der Serumanaphylaxie nicht vergleichbare Ergebnisse geliefert hätten (Studzinski mit Bact. coli).

Diese negativen oder schwankenden Befunde schrieben Kraus & Amiradžibi, Holobut einer ungeeigneten Technik beim Präparieren und Reinjizieren der Tiere, Friedberger hauptsächlich der Vernachlässigung des Umstandes zu, daß die Bakterien nur wenig Eiweiß ent-

halten, vorzüglich in den Mengen, in welchen wir sie sonst (zu Infektionsversuchen) anzuwenden gewöhnt sind. Um 1 mg Eiweiß zu bekommen, müsse man nur 0,01 ccm Serum nehmen, während es bei Bakterien einer ganzen Agarkultur bedarf (Friedberger). Außerdem war es ja tatsächlich möglich, daß die Bakterienart, welche alle Arten von Immunitätsprozessen so weitgehend beeinflußt, auch hier einen ausschlaggebenden Faktor darstellt.

Zur Sensibilisierung von Meerschweinchen mit Choleravibrionen, Typhus-, Coli-, Dysenteriebacillen empfehlen Kraus & Doerr, Kraus & Amiradžibi, Holobut mehrere subkutane oder intraperitoneale Injektionen von $^1/_{10}$—$^1/_{100}$ Oese der bei 70° abgetöteten Bakterien an 6—10 aufeinanderfolgenden Tagen; nach 2—3 Wochen wird die Probe vorgenommen, indem man in eine Jugularis 1—2 ccm einer dichten Bakteriensuspension (1 Agarflasche auf 10—15 ccm $^1/_{10}$ Normalsodalösung) einspritzt. Nach einer Berechnung von P. Th. Müller[3] enthält die präparierende Gesamtdosis bei dieser Methode 0.24 mg Trockensubstanz oder weniger; es sterben etwa 60 Proz. der Versuchstiere akut unter anaphylaktischen Erscheinungen.

Verwendet man Streptokokken und präpariert durch einmalige Injektion einer ganzen Agarflasche (ca. 5 mg) Trockensubstanz, so erhält man selbst bei der Reinjektion von 4 Agarflaschen nur 22 Proz. Todesfälle; erst bei einer Steigerung der Präparierungsdosis auf 15—20 mg Trockensubstanz (3—4 Agarflaschen) erreicht die Mortalität ebenfalls die Ziffer von 60 Proz. (P. Th. Müller[2, 3]).

Auch die Reinjektionsdosis ist für den Ausfall der Versuche von Bedeutung und zwar bei verschiedenen Bakterien in verschiedenem Grade. Betrug die bei der Probe intravenös injizierte Bakterienmenge ca. 3—6 mg Trockensubstanz, so starben von den Versuchsmeerschweinchen bei Milzbrandbacillen 41, bei Proteusbacillen 20 Proz. akut unter anaphylaktischen Symptomen; einer Erhöhung der Dosis auf ca. 7—18 mg entsprachen 66 resp. 83 Proz. Mortalität. — Bei Typhusbacillen hatten auch 8—14 mg nur 20 Proz. akuter Todesfälle zur Folge und erst 15,4—23 mg 75 Proz. (P. Th. Müller). Weiters konnte Rosenow zeigen, daß es auch nicht gleichgültig ist, in welchem Zustande man die Bakterien zur Probe verwendet; Pneumokokkenautolysate wirken je nach dem Stadium der Autolyse verschieden auf sensibilisierte Meerschweinchen ein und können, wenn der autolytische Abbau zu weit fortgeschritten ist, alle shockauslösenden Effekte einbüßen.

Mit Vibrio Metschnikoff haben Friedberger & Mita genauere Versuche angestellt. Die akut tödliche Dosis (intravenös) für ein unpräpariertes Meerschweinchen von 200 g lag zwischen 0,2—0,25 g abgewogener, feuchter Masse von abgetöteten Bakterien. Präparierte man mit 0,02, 0,002, 0,0002 oder 0,00002 g subkutan, so mußte man nach 15 Tagen eine knapp letale Dosis (0,2 g) reinjizieren, um akuten Tod zu erzielen. Stieg man mit der sensibilisierenden Dosis auf 0,2 g, so töteten bei der Probe nach 19 Tagen 0,025, 0,05, 0,07 und 0,1, nicht aber 0,01. In diesem Versuch war somit für sehr hohe Präparierungsdosen eine zehnfache Erhöhung der Empfindlichkeit, für etwas niedrigere nur eine ganz minimale zu beobachten.

Versucht man selbst anaphylaktische Experimente mit Bakterien auszuführen, so überzeugt man sich aber bald, daß die Schwierigkeiten nicht in solchen technischen, sondern in prinzipiellen Momenten zu suchen sind. Das Phänomen der Serumanaphylaxie besteht darin, daß das normale Tier die größten Mengen inaktiver Sera ohne momentane oder spätere Störung verträgt, während das sensibilisierte schon auf minimalste Quantitäten mit schwerstem Shock antwortet, ein Gegensatz, der besonders hervortritt, wenn man ein empfindliches Reagens (das Meerschweinchen) verwendet. Bei den Bakterien liegen die Dinge ganz anders.

Schon normale Tiere sind gegen Bakterien und aus denselben hergestellte Präparate (Extrakte, Autolysate) äußerst empfindlich.

Ueber die Wirkung intravenöser Injektionen von Suspensionen lebender und gekochter Bakterien, von Extrakten mit Kochsalz, Lecithin, inaktivem

Serum und von Autolysaten auf Meerschweinchen liegen zahlreiche Versuche aus früherer und letzter Zeit vor, von welchen hier nur die von DOPTER, SEITZ, DOLD, P. TH. MÜLLER, ARONSON, FRIEDBERGER & MITA, KRAUS & DOERR, FRÖSCH, ROSENOW, NEUFELD & DOLD, LURÀ angeführt werden mögen. Aus denselben geht hervor, daß man bei normalen Meerschweinchen mit den verschiedensten pathogenen oder apathogenen Bakterien oder aus denselben hergestellten Extrakten und Autolysaten Temperatursturz und Exitus innerhalb von einigen Stunden herbeiführen kann. Zur Herstellung tödlicher Extraktmengen mit NaCl-Lösung genügt nach DOLD schon $^1/_2$—1 Agarkultur, vielleicht auch weniger; die Extraktion kann bei 37° oder im Eisschrank erfolgen und braucht bloß 24 Stunden zu dauern; nur die Tuberkelbacillen müssen mehrere Tage extrahiert oder vorher gekocht werden. In den meisten Publikationen findet man allerdings die Behauptung, daß die Wirkung der Bakterienpräparate auf normale und präparierte Meerschweinchen insoferne differiert, als nur letztere ganz akut in wenigen Minuten unter den typischen Symptomen des anaphylaktischen Shocks eingehen und das Phänomen der Lungenstarre darbieten; das läßt sich indes nicht mehr aufrecht erhalten. Schon DOPTER erzielte mit Meningokokkenautolysaten bei gesunden Meerschweinchen den klassischen Shock, ARONSON sah akuten Exitus nach Präparaten aus Bouillon- und Agarkulturen von Typhusbacillen (eine derartige Beobachtung trifft man auch bei DOLD) und ein reiches Material in diesem Belange bieten die Experimente von ROSENOW mit Autolysaten aus Pneumokokken, Streptokokken, Meningokokken, Gonokokken, Typhusbacillen, Bact. coli und Vibrio Metschnikoff, sowie die von P. TH. MÜLLER mit gekochten und gewaschenen Diphtherie-, Milzbrand-, Proteus- und Typhusbacillen. P. TH. MÜLLER stellte fest, daß von normalen und präparierten Meerschweinchen eine gleiche Prozentzahl (30 Proz.) im akuten Shock eingeht, wenn man Diphtheriebacillen intravenös injiziert; nur bei Typhus-, Proteus- und Milzbrandbacillen sind Differenzen zu ermitteln, doch werden akute Tode auch bei Normaltieren oft genug beobachtet.

Kaninchen gehen nach Extrakten aus 3—8 Kulturen von Typhus-, Cholera-, Prodigiosus-, Tuberkelbacillen in $^1/_2$—7 Stunden ein (DOLD).

Nach KRAUS & v. STENITZER sterben Ziegen in ca. 18 Stunden, wenn man ihnen Mengen von Typhus- oder Paratyphus-Extrakten intravenös injiziert, die für Kaninchen nicht oder knapp letal sind (0,25—1 ccm eines papierfiltrierten Extraktes aus 16 Agarröhrchen + 15 ccm NaCl + 0,5 ccm Normal-K_2CO_3).

Hunde reagieren schon auf die erste Injektion von Aufschwemmungen, die man aus Agarkulturen von Dysenterie-, Typhus-, Cholerabakterien oder Tuberkelbacillen gewinnt, mit typischen Anaphylaxiesymptomen (BIEDL & KRAUS[3]); es ließ sich aber zeigen, daß man es hier mit einer Peptonvergiftung zu tun hatte, da gewöhnliche Nährbouillon oder Extrakte aus Agar ohne Bakterien dieselben Erscheinungen provozierten, während peptonfreie Bakterienextrakte keine momentanen Effekte hatten. Hingegen erhält man auch mit letzteren beim spezifisch vorbehandelten Hund den charakteristischen Shock. SCHITTENHELM & WEICHARDT fanden aber Bakterienproteine schon für normale Hunde hochgiftig; kleine Dosen erzeugten Fieber, große Temperatursturz, lähmungsartige Schwäche, soporöse Zustände, Leukopenie mit folgender Leukocytose, Enteritis anaphylactica (KRUSE, SELTER), Steigerung der N-Ausfuhr etc., kurz in jeder Hinsicht anaphylaxieartige Erscheinungen. Nur Tuberkelbacillen waren bei der ersten Injektion für den Hund ziemlich indifferent und wurden erst durch vorausgehende Behandlung mit Ambozeptor und Komplement (Anaphylatoxindarstellung) in vitro toxisch.

Bakterienproteine wirken also auf das normale Tier unter Umständen qualitativ ganz ebenso wie auf das spezifisch sensibilisierte. Zweitens, und das ist bisher nicht genügend scharf betont worden, ist die Steigerung der Empfindlichkeit durch die Vorbehandlung relativ gering und inkonstant, d. h. die Bakterienproteine sind im allgemeinen sehr schlechte Anaphylaktogene und mit den Serumanaphylaktogenen in bezug auf die Intensität ihres antigenen Vermögens nicht zu vergleichen.

Die Richtigkeit dieses Satzes kann daraus gefolgert werden, daß die shockauslösende Dosis für präparierte Tiere nur unwesentlich

niedriger liegt als für normale. Bei manchen Bakterienarten z. B. Diphtheriebacillen besteht sogar in beiden Fällen überhaupt kein Unterschied oder nur ein so minimaler, daß von einer Sensibilisierung, d. h. von der Erzeugung eines überempfindlichen Zustandes gar nicht gesprochen werden kann (P. Th. Müller). Andere Bakterien (Typhus-, Tuberkelbacillen, Proteus-, Prodigiosusbakterien) wirken auf das überempfindliche Tier zwar stärker als auf das normale; doch kommt dies nur in einem prozentuellen Ueberwiegen des akuten Shocks über die protrahierten Verlaufsformen zum Ausdruck. Sehr gut wird diese Tatsache durch die folgende, etwas gekürzt wiedergegebene Tabelle von P. Th. Müller illustriert, in welcher die akuten Shockformen und der tödliche Verlauf überhaupt (Gesamtmortalität) in Prozentziffern der Versuche angeführt werden, die Reinjektionsdosen in Milligramm Trockensubstanz:

Bakterienart	Sensibilisierte Tiere		Kontrollen	
	Reinjektionsdosis		Reinjektionsdosis	
Diphtheriebacillen	24—17 mg	14—2,5 mg	24—17 mg	14—2,5 mg
sofort †	28 Proz.	0 Proz.	30 Proz.	0 Proz.
überhaupt †	71 „	25 „	60 „	22 „
Milzbrandbacillen	13—7 mg	6—3 mg	13—7 mg	6—3 mg
sofort †	66 Proz.	41 Proz.	14 Proz.	14 Proz.
überhaupt †	75 „	58 „	71 „	57 „
Proteusbacillen	18—9 mg	6—3 mg	18—9 mg	6—3 mg
sofort †	83 Proz.	20 Proz.	11 Proz.	0 Proz.
überhaupt †	100 „	100 „	88 „	25 „
Typhusbacillen	24—16 mg	14—8 mg	24—16 mg	14—8 mg
sofort †	75 Proz.	20 Proz.	17 Proz.	0 Proz.
überhaupt †	100 „	100 „	100 „	37 „

Um akuten Shock beim präparierten Meerschweinchen auszulösen, braucht man also selbst bei geeigneter Bakterienart hohe Dosen, die auch auf das Normaltier wirken, und selbst dann ist das Resultat durchaus nicht konstant. Für die schwache antigene Kraft der Bakterienproteine spricht ja auch die Notwendigkeit der Präparierung mit großen Mengen, um diese so geringen Ueberempfindlichkeitsgrade zu erreichen.

Das relativ geringe anaphylaktogene Vermögen des Bakterieneiweißes dürfte chemisch darin begründet sein, daß wir es hier nicht mit so hochmolekularen Stoffen wie bei den Globulinen und Albuminen des Serums zu tun haben, sondern mit niedrigeren, durch Hitze nicht koagulablen Eiweißkörpern vom Charakter der Albumosen (Atmidalbumosen), Protamine, Histone, Nukleoproteide etc. (Ruppel, A. Kossel, London & Riwkind, Schittenhelm), die auch in anderer Richtung oft wenig oder gar nicht antigen wirken. Die Bakterien sind z. B. im allgemeinen keine guten Präzipitinbildner und manche Arten kommen auch als Agglutinogene oder als Lysinogene (Antigene der komplementablenkenden Ambozeptoren) nicht in Betracht. Es zeigt sich daher auch, daß die verschiedenen antigenen Qualitäten miteinander in einem gewissen Konnex stehen. P. Th. Müller und Sobernheim machen darauf aufmerksam, daß die Streptokokken und Milzbrandbacillen, mit denen sich so schwer Anaphylaxie erreichen

läßt, im Organismus weder Präzipitine noch Ambozeptoren in nennenswertem Grade produzieren; umgekehrt gelingen anaphylaktische Versuche mit Vibrionen, denen hochwertige Agglutinine, Lysine etc. entsprechen, noch relativ am besten (Kraus & Doerr, Friedberger & Mita), und es ist gewiß kein Zufall, daß die ersten wichtigen Beobachtungen über Bakterienüberempfindlichkeit (R. Pfeiffer) gerade Cholerakeime betrafen.

Die Bakterienanaphylaxie ist ebenso spezifisch wie die Agglutination oder Präzipitation; doch ist der Nachweis der Spezifität naturgemäß nur dort leicht, wo die Ueberempfindlichkeit höhere Grade erreicht, z. B. in der Gruppe der Vibrionen. Selbstverständlich gibt es hier ebenso wie bei den Serumanaphylaktogenen oder bei der Bakterienagglutination Gruppenreaktionen zwischen nahe verwandten Mikroben.

Kraus & Doerr konstatierten, daß mit Typhusbacillen vorbehandelte Meerschweinchen nur auf Reinjektion von Typhusextrakten, nicht aber auf Cholera-, ja nicht einmal auf Paratyphusextrakte mit typischem Shock reagierten; und ebenso konnten Differenzen zwischen Choleravibrionen und Vibrio Nasik (Kraus & Doerr), Choleravibrionen und Vibrio Finkler-Prior (Holobut), zwischen B. typhi, Vibrio cholerae und Flexnerschen Dysenteriebacillen (Kraus & Amiradžibi) nachgewiesen werden. Entsprechend der Tatsache, daß sich verschiedene Colistämme durch ihr Verhalten bei der Agglutination und Präzipitation oft stark unterscheiden, wurden mit einer Colivarietät präparierte Meerschweinchen nur gegen diese, nicht aber gegen andere Rassen hypersensibel (Kraus & Amiradžibi). — Gruppenreaktionen sah Holobut zwischen Bact. coli und Typhusbacillen, Vibrio cholerae und Vibrio Finkler-Prior, Baldwin zwischen humanen und bovinen Tuberkelbacillen, nicht aber zwischen ersteren und anderen säurefesten Mikroorganismen, z. B. Timotheebacillen.

Die Angaben, daß die Bakterienanaphylaxie wenig (Studzinski) oder gar nicht (Delanoe, Livierato) spezifisch sei, daß Meerschweinchen, die mit Tuberkelbacillen vorbehandelt sind, auf die Reinjektion genügender Mengen von Bact. typhi, coli, paratyphi A oder B anaphylaktisch eingehen (Delanoe), sind durch die Nichtberücksichtigung der entwickelten Prinzipien der Bakterienanaphylaxie und die versuchte Gleichstellung von Serum- und Bakterieneiweiß zur Genüge erklärt.

Hat sich bei einem Tiere ein anaphylaktischer Zustand gegen Bakterieneiweiß entwickelt, so kann er mit dem Blute oder Serum desselben auf ein normales Tier der gleichen oder einer anderen Species übertragen werden (homologe und heterologe passive Anaphylaxie). Solche Uebertragungen glückten: von hypersensiblen Meerschweinchen auf normale (Kraus & Doerr), von Kaninchen auf Meerschweinchen (Kraus & Amiradžibi, Friedberger & Mita, Versuche von Baroni & Ceaparu mit Oïdium albicans), vom Pferde auf das Meerschweinchen (Briot & Dujardin-Beaumetz, Briot & Dopter, Finzi) und vom Menschen auf das Kaninchen (Yamanouchi, Baldwin).

Mit Streptokokkenimmunserum vom Pferde (Tavel, Menzer, Aronson) oder vom Kaninchen gelang es nicht, passive Anaphylaxie bei Meerschweinchen zu erzeugen (P. Th. Müller), was nach der mangelhaften Eignung dieser Bakterien für aktive Experimente verständlich ist. Am besten für heterologe und homologe passive Uebertragungen taugen Immunsera gegen Vibrionen (V. cholerae, V. Metschnikoff) oder gegen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe. Man gibt 1,0, besser mehr (2,0—3,5 ccm) Immunserum intraperitoneal und reinjiziert mit durch Erhitzen abgetöteten Bakterien 24 Stunden später intravenös; die zur Auslösung des akuten Shocks nötige Antigenmenge kann bei Vibrionen bis auf $^1/_{30}$ der Dosis letalis acuta für normale Meerschweinchen absinken (Friedberger & Mita). Kraus & Admiradžibi, Nicolle & Loiseau, Briot & Dopter beobachteten auch tödlichen Shock nach intravenöser Injektion

eines Gemisches von Bakterien und Antiserum (z. B. 1,0 ccm Antityphusserum vom Kaninchen + 1/2 Typhusagarkultur, abgetötet bei 70°).

Die Versuche, durch passive Uebertragung der Antikörper vom kranken Menschen oder vom kranken Tiere auf das normale Meerschweinchen oder Kaninchen zu einer Diagnose der Infektionskrankheiten, z. B. des Milzbrandes, des Rotzes, der Tuberkulose, des Typhus etc. zu gelangen, waren praktisch erfolglos.

Entsprechend der passiven Uebertragbarkeit gibt es auch eine Vererbung der Ueberempfindlichkeit gegen Bakterienproteine. Sie wurde von KRAUSE für Tuberkuloproteine festgestellt und konnte bei den Jungen einer sensibilisierten Mutter bis zum 100., ja bis zum 404. Tage nach der Geburt nachgewiesen werden. Der dritten Generation wird der anaphylaktische Zustand nicht überliefert.

Ob die hyperergischen Lokalreaktionen (Kutan-, Ophthalmo-, Intradermo-Reaktionen) Typhuskranker gegen Extrakte aus Typhusbacillen, Geimpfter gegen Vaccine (v. PIRQUET), Tuberkulöser gegen Tuberkuline, Syphilitischer gegen Luetin (NOGUCHI), rotzkranker Menschen und Tiere gegen Mallein, Sporotrichosekranker gegen Sporotrichin (BEURMANN & GOUGEROT), an Hyphomykosen der Haut leidender Menschen gegen Präparate aus den betreffenden Schimmelpilzen etc. als lokale Anaphylaxie gegen das Erregereiweiß betrachtet werden dürfen, ist fraglich und nicht in allen der angeführten Fälle wahrscheinlich.

Die anaphylaktischen Antikörper gegen Bakterienproteine sind mit den Präzipitinen und bakteriolytischen Ambozeptoren höchstwahrscheinlich identisch, was schon daraus gefolgert werden kann, daß sich nur solche Arten, die Präzipitine und Lysine bilden (Typhusbacillen, Vibrionen, Tuberkelbacillen), für anaphylaktische Zwecke als brauchbar erweisen.

Die Identität mit den Lysinen hat man schon frühzeitig vermutet und aus derselben Vorstellungen über die Ursache der Symptome bei einer ersten oder wiederholten Bakterieninjektion abgeleitet, die kaum zutreffen dürften. Da man nämlich sah, daß man durch Auslaugung, Auflösung oder Autolyse gwisser Bakterien gelöste Gifte erhält, die am Bakterieneiweiß zu haften scheinen, die sogenannten **Endotoxine,** so dachte man, daß die Folgen einer ersten oder erneuten Bakterienzufuhr als akute Vergiftungen durch präformierte Leibesbestandteile der Bakterien aufzufassen seien, welche durch Cytolyse in Freiheit gesetzt werden. Die stärkere Wirkung beim präparierten Tier sollte durch das raschere Tempo der Auflösung infolge der vermehrten Antikörper bedingt sein (R. PFEIFFER, WOLFF-EISNER, BAIL, WEIL u. a. m.). Diese Theorie erwies sich aus mehrfachen Gründen als unhaltbar. Vor allem setzen die Symptome, besonders beim sensibilisierten Tier und bei intravenöser Injektion von Vollbakterien, zu einer Zeit ein, zu der eine Lyse noch nicht nachweisbar ist; zweitens wirken zellfreie Extrakte oder Autolysate aus Bakterien auf das präparierte Tier in der gleichen Dosis stärker als auf das normale (mitunter um das Doppelte bis 30-fache). Endlich differieren auch die primären Wirkungen gelöster, aus Bakterien hergestellter Gifte je nach der Natur der letzteren nicht unerheblich, während der akute Shock bei allen Arten die gleichen Charaktere zeigt.

Daher hielten KRAUS & DOERR die Symptome der Bakterienanaphylaxie zwar auch für den Ausdruck einer akuten Intoxikation, ließen aber das Gift erst im Tiere durch die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper neu entstehen. Später wurde dieser Gedanke neuerlich modifiziert und gegenwärtig gilt es als ziemlich gesichert, daß das anaphylaktische Gift aus dem Bakterienprotein durch eine fer-

mentative Aufspaltung, durch eine „parenterale Verdauung" hervorgeht, die auf der Wirkung des Komplementes und normaler oder immunisatorisch gesteigerter Ambozeptoren beruht (Friedemann, Friedberger, Weichardt & Schittenhelm, Dold, Rosenow, Neufeld u. a.).

Das wesentlichste Argument bildete hiebei die Darstellung von Giften aus ambozeptorbeladenen Bakterien in vitro durch Digerierung mit großen Mengen frischen Meerschweinchenserums. Nach dem Abzentrifugieren der Bakterien erwies sich das überstehende Serum, welches nur gelöste Stoffe enthalten konnte, für Meerschweinchen, also Tiere der gleichen Art, bei intravenöser Injektion akut toxisch und rief die typischen physiologischen Befunde der Eiweißanaphylaxie hervor (Friedberger). Diese Gifte wurden **„Bakterienanaphylatoxine"** genannt.

Die Einwände von R. Kraus, Kraus & Biedl, daß die Wirkungen dieser Bakterienanaphylatoxine nicht den Kriterien typisch anaphylaktischer Vorgänge entsprechen, konnten durch Friedberger, Graetz, Neufeld, Goretti u. a. widerlegt werden; durchgreifende und prinzipielle physiologische Unterschiede zwischen beiden Prozessen ließen sich nicht ermitteln.

Besredka & Ströbel, Besredka, Ströbel & Jupille gaben an, daß das von Friedberger beschriebene Gift aus dem Wittepepton des Nährbodens stammen müsse und nannten dasselbe daher „Peptotoxin". Sie sahen, daß man die Anaphylatoxine auch aus sterilem Nähragar ohne Bakterien erhalten kann und daß andererseits die Giftbildung ausbleibt, wenn man Bakterien benützt, die von peptonfreien Nährböden stammen. Wenn es nun auch sichergestellt ist, daß digerierte Gemische von Normalmeerschweinchenserum mit Wittepepton viel stärker toxisch sind, als es dem Peptongehalt entspricht (Friedberger & Mita), so hat dieses Faktum doch auf die Bakterienanaphylatoxine keinen Bezug; das Pepton des Nährbodens kann nicht als alleinige Quelle derselben erklärt werden, weil ihre Darstellung auch mit Bakterien gelingt, die sich auf pepton- oder sogar eiweißfreien Kultursubstraten, wie Fränkel-Uschinskyscher oder Proskauer-Beckscher Asparaginflüssigkeit entwickelten (Lurà, Boehncke, Bierbaum & Boehncke).

Nach den übereinstimmenden Erfahrungen der zahlreichen Autoren, die sich mit der Herstellung von Bakterienanaphylatoxinen beschäftigt haben, ist der Ambozeptor d. h. das Immunserum in der ursprünglichen Kombination ganz überflüssig und jetzt werden nur mehr Bakterien und frisches Normalmeerschweinchenserum verwendet (Friedberger und seine Mitarbeiter Reiter, Goldschmidt, Ito, Vallardi, Szymanowski, Schütze, Nathan, Lurà, Frösch, ferner Neufeld & Dold [1, 2], R. Kraus, Kruse, Dewitzki, W. Wassermann & Keysser, Sachs & Ritz, Boehncke & Bierbaum, Goretti, Dold, Aronson, Dold & Aoki, Moro & Tomono, Vay, Izar etc.

Die Bakterienanaphylatoxine und Gifte, die diesem Namen nicht entsprechen, aber offenbar dieselbe Art der Entstehung und dieselbe Wirkung besitzen, lassen sich gewinnen:

A. Mit pathogenen Bakterien (Typhus-, Paratyphus-, Diphtherie-, Dysenterie-, Milzbrand-, Rotz-, Pest-, Mäusetyphus-, Geflügelcholera-, Tuberkelbacillen, aus Staphylo-, Strepto-, Gono-, Pneumo-, Malta- und Meningokokken, aus Vibrio Metschnikoff, V. cholerae etc.).

B. Mit apathogenen Bakterien z. B. Bacillus prodigiosus, saprophytischen Kokken und Stäbchen aus Wasser- oder Milchproben (Friedberger, Goretti).

C. Mit Schimmelpilzen z. B. Aktinomyces, Aspergillus fumigatus (Friedberger mit Goldschmid & Szymanowski, Dold & Aoki).

D. Mit Hefen (Hefe Busse, Dold & Aoki).

E. Mit Spirochäten (Hühnerspirochäten, Spirochäten der russischen Recurrens nach Dold & Aoki, Mutermilch).

F. Mit Protozoen z. B. Trypanosomen (Friedberger & Szymanowski, Marcora).

Optimal scheint sich zur Giftgewinnung der Bacillus prodigiosus, der Typhusbacillus und manche Vibrionen zu eignen, weniger dagegen Milzbrandbacillen und am wenigsten Streptokokken, mit denen einzelne Autoren (P. Th. Müller, Aronson) keine, andere (Dold & Aoki) nur 50 Proz. positive Resultate erhielten. Pilzsporen von Penicillium glaucum und Aspergillus fumigatus liefern kein Gift. Gekochte Bakterien bilden leichter oder größere Mengen Gift als native, was besonders für den B. prodigiosus, den Tuberkelbacillus und den V. Metschnikoff gilt (Friedberger & Goldschmid, Friedberger & Szymanowski).

Die Mengen von Mikroorganismen, welche zur Darstellung einer akut tödlichen Anaphylatoxindosis für ein Meerschweinchen von 200 g eben noch ausreichen, werden von verschiedenen Autoren verschieden angegeben und variieren wohl auch nach der Bakterienart. Friedberger & Goldschmid benötigten nur $^1/_{10}$ Oese Prodigiosusbacillen, von Vibrio Metschnikoff wird 1 Oese, von Tuberkelbacillen $^1/_2$, von Vibrio cholerae 3 Oesen (Dold), von Pneumokokkenbouillonkultur das Sediment aus 10 ccm (Neufeld & Dold) als Minimum genannt; auch bei der gleichen Bakterienart kann das Minimum nach dem Stamm differieren, indem Dold & Aoki von einer Streptokokkenvarietät das Sediment aus 50 ccm, von einer anderen nur aus 5 ccm 24-stündiger Bouillonkultur verwenden mußten, um eine Dosis letalis zu erhalten. In der Regel genügen sehr kleine Bakterienquantitäten nicht und man braucht meist halbe oder ganze Agarkulturen (3—5, nach Goretti 8—9 Oesen). Auch von Hefezellen und Trypanosomen sind größere Mengen erforderlich (Dold & Aoki, Marcora).

Nach Friedberger gibt es aber nicht nur Minima, sondern auch Maxima, die man nicht überschreiten darf, und das Intervall der zulässigen Antigendosen ist angeblich ein sehr kleines. Variiert man nämlich bei gleichem Volum Normalmeerschweinchenserum die zugesetzten Mengen einer bestimmten Bakterienkultur, so sollen die Grenzen für eine optimale Giftausbeute nach Friedberger recht enge sein; hat man sie aber ermittelt, so soll man ebenso „wie bei der aktiven Anaphylaxie bis zu 100 Proz. positive Resultate“, d. h. Tod im akuten Shock erhalten können, während jenseits dieser Grenzen in allen Fällen negative Ergebnisse erzielt werden. Nach Neufeld & Dold, Dold & Aoki, Aronson, Goretti trifft das aber insofern nicht zu, als die Minima und Maxima der Bakterien, bei welchen eine Giftbildung stattfindet, sehr weit auseinanderliegen; Aronson will eine obere Grenze überhaupt nicht anerkennen. Ferner existieren keine scharf begrenzten Optima, d. h. es läßt sich auch für eine bestimmte Bakterienprobe keine Menge finden, die mit einem gegebenen Volum Normalmeerschweinchenserum eine letale Dosis Anaphylatoxin mit Sicherheit liefern würde. Aus den meisten einschlägigen Arbeiten gewinnt man nicht den Eindruck, als ob quantitative Verhältnisse eine besondere Rolle spielen würden, sondern das Gift entsteht unter absolut identischen Bedingungen einmal mit maximaler Wirkungsintensität, das andere Mal nicht. Wenn Dold diese vom Experimentator nicht beherrschbaren Faktoren in das Versuchstier, in die individuelle Disposition desselben verlegt, so könnte man das nur unter der Voraussetzung konzedieren, daß die „Bakterienanaphylatoxine“ mit der Anaphylaxie nichts zu schaffen haben, denn bei der Anaphylaxie des Meerschweinchens machen sich individuelle Einflüsse fast gar nicht bemerkbar.

Trocknen und Zerreiben der Bakterien (z. B. von Typhus- oder Tuberkelbacillen) beeinträchtigt ihre Fähigkeit zur Giftbildung nicht (Friedberger, Neufeld & Dold, Sachs & Ritz, Aronson), ebensowenig Behandlung mit 10-proz. Sublimat, 15-proz. Salpetersäure oder 30 Tage langes Verweilen in 60—100-proz. Alkohol (Dold & Aoki). Dagegen wird diese Eigenschaft durch 40-proz. Formalin geschwächt, durch zweistündige Einwirkung von Natronlauge (15 Proz.) aufgehoben, was vielleicht mit der zerstörenden Wirkung von Lauge auf Anaphylatoxin zusammenhängt (Dold & Aoki). Umhüllt man scharf getrocknete Bakterien mit Fett (Sesamöl oder mit Paraffinum liquid.), so geben sie kein Anaphylatoxin, während Zusatz von Fett zu einem Gemisch von Bakterien und Serum die Giftbildung nicht inhibiert (Dold & Aoki).

Statt der (lebenden oder durch Kochen abgetöteten) Vollbakterien kann man auch Extrakte verwenden, die man mit Hilfe von NaCl-Lösung oder Lecithin-NaCl-Lösung gewinnt, und zwar auch dann, wenn man die Extrakte durch Berkefeld-Kerzen filtriert hat (Neufeld & Dold).

Die Volumina Normalmeerschweinchenserum dürfen nicht zu klein sein; unter 3,0 ccm soll man nicht hinuntergehen. Goretti empfiehlt 6—7 ccm,

DOLD 3—5 ccm als optimal. Die kleinste Menge „Komplement", bei der noch eine Dosis letalis Anaphylatoxin erzielt wurde, betrug bei NEUFELD & DOLD 2, bei FRIEDBERGER 1,5 ccm (Exitus erst nach einer Stunde). Bei konstant gehaltener Bakterienmenge und Variation des Komplementes kann sich ein Ueberschuß des letzteren als hemmend erweisen (FRIEDBERGER, GORETTI).

Nach DOLD, GORETTI u. a. soll man das Normalmeerschweinchenserum durch Entbluten von 400—450 g schweren Meerschweinchen mittels Halsschnittes gewinnen; das Blut wird in Petrischalen aufgefangen, der Blutkuchen zwecks größerer Serumausbeute in mehrere Stücke zerschnitten und das ausgepreßte Serum, wenn nötig, zentrifugiert. DOLD & GORETTI geben ausdrücklich an, daß die Serumgewinnung nur 1—2 Stunden dauert und daß das Serum in diesem ganz frischen Zustande für die Anaphylatoxindarstellung verwendet werden soll. Vielleicht sind die Mißerfolge mancher Autoren auf Verwendung (mehrere Stunden bis einen Tag) alter Sera zu beziehen.

Die Dauer des Kontaktes zwischen Meerschweinchenserum und Bakterien, die notwendig ist, um ersterem toxische Eigenschaften zu verleihen, beträgt bei niedriger Temperatur (Eisschrank) 20—24, bei 37° C 1—4 Stunden (FRIEDBERGER & SZYMANOWSKI, FRIEDBERGER & VALLARDI, DOLD, DOLD & AOKI); meist werden die Gemische 2 Stunden bei 37° und weitere 18—20 Stunden im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur (GORETTI) gehalten. Als minimale Kontaktdauer bezeichnen NEUFELD & DOLD für Pneumokokken 30 Minuten, FRIEDBERGER & SZYMANOWSKI für Prodigiosusbacillen 10 Minuten, nach ARONSON ist sie noch kürzer und sollen tödliche Giftmengen bei Benützung getrockneter und zerriebener Bakterien schon in einer Minute entstehen können. Aus gekochten Bakterien soll sich das Gift rascher bilden als aus lebenden (FRIEDBERGER). Wartet man zu lange, so kann bereits gebildetes Gift wieder verschwinden (FRIEDBERGER); ebenso kann fertiges Anaphylatoxin leicht durch Adsorption mit Kaolin, etwas schwieriger durch neuerlichen Kontakt mit Bakterien z. B. Bacillus prodigiosus entgiftet werden (RITZ & SACHS).

Die Bakteriolyse hat nach NEUFELD & DOLD mit der Anaphylatoxinbildung nichts zu schaffen. Digeriert man Choleravibrionen mit bloßem Komplement im Eisschrank, so daß die Auflösung zu Granula nur langsam vor sich geht, so entsteht das Gift; bebrütet man sie aber mit spezifischem Ambozeptor und Komplement bei 37° C, so ist der Abguß trotz rascher Lyse unwirksam. Pneumokokken, die der Bakteriolyse gar nicht zugänglich sind, eignen sich für die Anaphylatoxingewinnung ziemlich gut. Die Bakteriolyse kann also nicht als Vorstufe der Giftbildung betrachtet werden, sondern vermag letztere bei raschem Verlaufe sogar zu verhindern. Dagegen erlauben die angeführten Versuche nicht den Schluß, daß der Antikörper bei der Bakterienanaphylaxie nicht mit dem bakteriolytischen Ambozeptor identisch ist (DOLD). Auch die Phagocytose beeinträchtigt nach NEUFELD & DOLD die Produktion von Anaphylatoxin, welche auch FRIEDBERGER & SZYMANOWSKI, MIYAJI in Gegenwart von Leukocyten verringert fanden; ebenso können Leukocyten bereits fertiges Gift wieder abschwächen.

Um über die Bedeutung der Bakterienanaphylatoxine ins Klare zu kommen, wäre es notwendig, den Mechanismus ihrer Entstehung und ihre Matrix genau zu kennen.

Zunächst erscheint es nicht gut durchführbar, die Giftbildung als ein Ambozeptor-Komplement-Phänomen zu definieren; denn man kann statt passender Immunambozeptoren auch heterologe Immunsera, Normalpferdeserum verwenden, oder, wie hervorgehoben, diese Komponente ohne Schaden ganz eliminieren und die Digestion der Bakterien bloß mit frischem Normalmeerschweinchenserum durchführen, ohne daß die Giftbildung ausbleibt. Diese Versuche sprechen gegen eine Beteiligung von Antikörpern bei der Bildung der „Bakterienanaphylatoxine" in vitro. FRIEDBERGER versucht den Widerspruch zwischen der Tatsache, daß sich seine Gifte aus allen geeigneten Substraten ohne Mitwirkung spezifischer Antistoffe gewinnen lassen, und der Annahme einer Ambozeptorkomplementwirkung zu beseitigen, indem er auf den Gehalt des Normalmeerschweinchenserums an Ambozeptoren verweist. Wären aber die letzteren von Bedeutung, so müßte man verlangen, daß

der Zusatz von Immunserum die Giftproduktion beschleunigt oder erhöht; manche Versuche sprechen wohl in diesem Sinne (Friedberger & Nathan), in anderen (Dold, Aronson, Moreschi & Vallardi) ließ sich kein entscheidender Einfluß des Antikörpers nachweisen. Auch konnten Moreschi & Vallardi durch Abbinden der Normalambozeptoren ein bestimmtes Meerschweinchenserum seiner Fähigkeit zur Anaphylatoxinbildung nicht berauben. Endlich sind Normalambozeptoren für Milzbrandbacillen, Tuberkelbacillen, Staphylokokken im Normalmeerschweinchenserum bisher auf keine Weise nachgewiesen (Aronson).

Da sich der Ambozeptor als überflüssig erweist, so wird es, wie Friedemann richtig hervorhebt, auch unwahrscheinlich, daß das Komplement von wesentlicher Bedeutung sei. Man begeht hier immer den Fehler, frisches Normalmeerschweinchenserum schlankweg als Komplement zu bezeichnen und damit zu präjudizieren, daß alle mit frischem Normalserum beobachteten Phänomene der Komplementfunktion zuzuschreiben seien. Um das Komplement auszuschalten, erhitzt man die frischen Sera verschieden lang auf 56—60° C und nennt sie dann inaktiviert d. h. der komplettierenden Fähigkeit beraubt, ohne sich um die etwaige Zerstörung anderer Fermente, Denaturierung der Globuline etc. zu kümmern.

Mit konzentriertem inaktivem Serum, mit NaCl-Lösung, Lecithin-Kochsalzlösung, destilliertem Wasser etc. gelang es den meisten Autoren nicht, aus relativ kleinen Bakterienmengen Gifte zu erhalten, die akut tödlich wirkten; intravenös injiziert, riefen sie bei Meerschweinchen und Kaninchen protrahierte Intoxikationen hervor, die erst nach mehreren Stunden mit Exitus endigten (Neufeld & Dold, Seitz, Aronson, Lurà, Frösch, Goretti). Nur sehr große Bakterienmengen, die nach Friedberger & Mita, P. Th. Müller, Seitz schon als Vollbakterien akuten Exitus auslösen können, geben mit komplementfreien Extraktionsmitteln oder bei der Autolyse Gifte mit derselben Vollwirkung wie kleine Mengen mit frischem Normalserum (Frösch, Aronson, Rosenow u. a.). Friedberger meint, daß es sich nur im letzteren Falle um fertige, in der Eprouvette entstandene Gifte handle, daß aber akut tötende, aus großen Mengen ohne Komplement dargestellte Extrakte oder Vollbakterien erst im Körper des Tieres durch Komplement zum Gifte werden; er und Frösch begründen ihre Ansicht damit, daß ein fertiges Gift keine Komplementverarmung im Blute hervorrufen dürfte, was aber bei Kochsalzextrakten der Fall sei.

Von gegenteiligen Angaben wäre nur die von Friedemann & Herzfeld zu erwähnen, welche akut tödliche Gifte schon aus $^1/_2$—1 Prodigiosusagarkultur bekamen, und zwar mit inaktivem, aber verdünntem (5 Proz.) Meerschweinchenserum, wenn auch nicht so konstant wie mit aktivem.

Gegen die Beteiligung des Komplementes spricht auch die eigene Erfahrung, daß sich 24—36 Stunden alte, noch stark komplementhaltige Meerschweinchensera zur Gewinnung von Anaphylatoxin schlechter eignen als die vorgeschriebenen 1—2 Stunden alten, und daß es mit mancher Probe von Normalmeerschweinchenserum das eine Mal gelingt, ein tödliches Gift zu erhalten, das andere Mal nicht, obzwar die Bedingungen der gleichzeitig angestellten Versuche absolut identische sind (Neufeld & Dold); das, was wir Komplement nennen, funktioniert jedoch in völlig regelmäßiger Weise.

Noch fraglicher erscheint es, ob wir irgendein Recht haben, die Entstehung der Bakterienanaphylatoxine als einen Verdauungsprozeß in vitro hinzustellen, der aus atoxischem Material giftige Spaltprodukte erzeugt.

Nach FRIEDBERGER & MITA geben die Bakterienanaphylatoxine allerdings positive Biuretreaktionen (ebenso wie Anaphylatoxine aus Präzipitaten), während Kontrollsera in gleich kleiner Menge negative Ergebnisse liefern. Das würde darauf hinweisen, daß bei der Anaphylatoxindarstellung Stoffe vom Charakter der Propeptone und Peptone entstehen; wir wissen aber, daß reine Peptone gar nicht wirken wie Anaphylatoxine, sondern ziemlich bland sind und daß der toxische Stoff im sogenannten Wittepepton abiuret ist. Die Wirkung der Bakterienanaphylatoxine wird außerdem durch Narkose mit Aether, Chloral, Urethan etc. aufgehoben (RITZ & SACHS, ROSENOW), die des Wittepeptons nicht.

Vom Komplement allein sind uns keine derart energischen chemischen Wirkungen bekannt, Wirkungen, die sich noch dazu an Bakterien mit Konservierung der Form abspielen müßten, da ja bei Auflösung (Bakteriolyse) der Leiber die Giftproduktion ausbleibt oder die schon gebildeten Gifte wieder verschwinden (NEUFELD & DOLD).

Neben der noch unbewiesenen Verdauung durch Komplement halten ARONSON und ROSENOW noch einen zweiten Prozeß für möglich, der in vitro ebenfalls zur fermentativen Aufspaltung von Bakterieneiweiß und zur Bildung von Anaphylatoxin führen soll: die Zerlegung durch proteolytische, in den Bakterien selbst enthaltene Enzyme. Die auf diesem Wege (durch Autolyse, Hitzeextraktion etc.) gewonnenen Gifte sind jedoch thermostabil.

Was die Matrix des Giftes anlangt, so ist es höchst unwahrscheinlich, daß dasselbe aus den Bakterien oder wie man sich meist ausdrückt, aus dem Antigen hervorgeht (FRIEDBERGER, NEUFELD & DOLD, DOLD), da bei Verwendung der verschiedensten Bakterien stets Gifte mit identischer Wirkung entstehen; diese Gifte werden auch mit tierischem Eiweiß (Präzipitaten) erhalten und man müßte zugeben, daß der Abbau, die fermentative Aufspaltung von Proteinen, die eine so differente Konstitution besitzen, in vitro (und falls die vitro-Gifte mit der anaphylaktischen Noxe identisch sind, auch in vivo) stets bei denselben Zwischenstufen Halt macht. Noch weniger ist es akzeptabel, den Ursprung des Giftes im Ambozeptor zu suchen (M. WASSERMANN & KEYSSER), dessen Vorhandensein und Menge für die Giftbildung sichtlich irrelevant ist.

Es bleibt also kaum etwas anderes übrig, als die Quelle der Anaphylatoxine in den dritten Faktor zu verlegen, der bei allen Darstellungen von „Bakterienanaphylatoxin“ identisch ist und dessen Menge und Beschaffenheit für die Giftbildung allein ausschlaggebend zu sein scheint, in das frische Normalmeerschweinchenserum, wobei man sich freilich davon emanzipieren muß, dasselbe als Komplement zu bezeichnen und über dieser einen Funktion alle anderen Bestandteile zu vernachlässigen. Das Serum, welches während seiner Bildung aus Plasma tatsächlich giftig ist und zwar ganz nach Art der Anaphylatoxine, könnte seine Toxizität nach beendeter Koagulation nur deshalb verlieren, weil antagonistische Stoffe gebildet würden, welche das Serumgift verdecken. Fügt man Bakterien hinzu, so wirken sie auf diese Stoffe als Adsorbens und regenerieren die in latenter Form im Serum enthaltene Noxe (RITZ & SACHS, DOERR, BAUER, M. NEISSER, WEIL u. a.). Daß auch zellfreie Bakterienextrakte Meerschweinchenserum pathogen machen (DOLD), ist kein Gegenbeweis, da Adsorptionswirkungen nicht an das Vorhandensein mikroskopischer korpuskulärer Elemente geknüpft sind; außerdem gelingt die Giftbildung mit korpuskulären Gebilden (Erythrocyten, Bakterien, Präzipitaten) tatsächlich bedeutend leichter und konstanter als mit kolloiden Lösungen (artfremdem Serum, Bakterienextrakten). Zugunsten der Adsorptionstheorie läßt sich auch das Ausbleiben der Giftbildung bei Umhüllung der Bakterien mit einer Fettschicht verwerten (DOLD & AOKI).

Friedberger fand zwar, daß ein und dasselbe normale Meerschweinchenserum im Kontakt mit einer bestimmten Menge Prodigiosusbacillen giftig wurde, während es, mit Vibrio Metschnikoff in Berührung gebracht, ganz ungiftig blieb, oder daß das gleiche Serum aus rohen Metschnikoff-Vibrionen kein Gift, wohl aber aus gekochten extrahierte. Es soll daraus nach Friedberger erhellen, daß nicht das Meerschweinchenserum als solches für die gleiche Species giftig wird, sondern daß der Abbau des Antigens durch den Antikörper (Normalambozeptor + Komplement) das Gift liefert. Die Erscheinung kann aber auch besagen, daß verschiedene Bakterien oder dieselben Bakterien in verschiedenem Zustande ungleich auf Meerschweinchenserum einwirken.

Diese Konzeption würde noch immer nicht ausschließen, daß die beschriebenen vitro-Gifte mit der Noxe verwandt sind, welche im Körper des Tieres nach einer Erstinjektion großer Bakterienmengen oder in gewissen Fällen nach erneuter Injektion kleinerer Dosen entsteht und den Shock bedingt. So wie in der Eprouvette das Serum, so könnte in vivo das Plasma die Matrix darstellen; und wenn sich in mancher Hinsicht Differenzen ergeben, so darf man nicht vergessen, daß es sich eben in beiden Fällen um eine verschiedene Matrix handelt, daß im Tier das Gesamtplasma, im Reagenzglase nur eine beschränkte Quantität Serum in die Reaktion tritt, daß die Veränderung des Plasmas nur dann zum Shock führt, wenn sie sich momentan abspielt, während im Reagenzglase stundenlange gegenseitige Adsorptionswirkungen das Serum in den Zustand versetzen, in dem es zur Noxe wird.

Es ist jedenfalls natürlicher, den Shock, der sich z. B. nach der Erstinjektion großer Mengen eines beliebigen Bakteriums (in gekochtem Zustande) einstellt (P. Th. Müller), durch Alterationen im Blutplasma des injizierten Tieres zu erklären, als an einen momentanen Abbau eines blanden Körpers zu einem so intensiven Gift zu denken. Auch stimmt es nicht mit der Theorie vom parenteralen Abbau, daß in der Eprouvette eine tödliche Dosis Gift aus $^1/_{10}$—1 Oese einer Bakterienart „abgespalten" werden kann, sogar durch bloßes Normalserum, während derartige Dosen selbst beim präparierten Tier, welches rascher „parenteral verdaut" als das normale und bei welchem der Abbau ja auch über die giftige Zwischenstufe führen mußte, niemals zur Erzeugung des akuten Todes ausreichen.

Die Entdeckung der Bakterienanaphylatoxine und ihre Erklärung als Abbauprodukte hat Friedberger in weiterer Konsequenz veranlaßt, die Existenz endocellulärer Bakteriengifte, der Endotoxine, ganz in Abrede zu stellen. Die primäre Wirkung von Bakterienleibern oder Extrakten auf das nicht vorbehandelte Tier soll ebenfalls auf der Vergiftung mit Anaphylatoxin beruhen, welches aus dem spezifischen Eiweiß durch parenterale Verdauung mit Hilfe von Normalambozeptoren und Komplement entsteht. Auch Dold hält es für das einfachste, sich die Leibessubstanz der Bakterien als relativ harmlos vorzustellen und den Abbau für eine Vorbedingung jeder toxischen Wirkung zu erklären, solange nicht das Gegenteil bewiesen ist. Nach Friedberger soll das Gift, welches der Wirkung von Bakterien bei ersten oder erneuten Injektionen zugrunde liegt, ganz dasselbe sein, wie bei allen anaphylaktischen Experimenten, während Weichardt & Schittenhelm meinen, daß sich je nach der Beschaffenheit des Antigens verschiedene giftige Spaltprodukte bilden, daß jedes Antigen in ein anderes Giftspektrum fermentativ gespalten werden kann.

Einen anderen Standpunkt vertreten R. Pfeiffer und Bessau. Sie unterscheiden dreierlei Bakteriengifte: 1) die Ektotoxine (kurz Toxine), welchen spezifische, nach dem Gesetz der Multipla neutralisierende Antikörper, die Antitoxine gegenüberstehen, 2) die Endotoxine oder intracellulären Gifte, die gleichfalls spezifische Antikörper produzieren; diese Antikörper entgiften das toxische Antigen aber nicht durch einfache Neutralisation, sondern durch einen Abbau des Endotoxins, haben Ambozeptortypus und bedürfen zu ihrer Wirkung der Mithilfe des im Tierkörper vorhandenen Komplementes. Die Entgiftung erfolgt nicht nach dem Gesetz der Multipla. Sowohl Ekto- als Endotoxine erzeugen also eine spezifische Immunität, deren Mechanismus aber verschieden ist, 3) das Anaphylaxietoxin, dessen Einwirkung auf den Körper diesen in einen Zustand verminderter Reaktionsfähigkeit versetzt (aspezifische Resistenz).

Ohne auf die Berechtigung dieser Theorie genauer einzugehen, darf man doch die Sache soweit für entschieden halten, daß kein zwingender Grund vorliegt, die Endotoxine als präformierte Gifte zu streichen. Gegen das Anaphylatoxin kann man nicht immunisieren, ja gegen die vitro-Gifte konnte LURÀ nicht einmal eine Resistenz erzeugen, während uns Antiendotoxine von bedeutender entgiftender Wirkung (BESREDKA) bekannt sind. Auch unterscheiden sich die primären Wirkungen verschiedener Bakterienproteine zum Teil nicht unbeträchtlich. Endlich sehen wir, daß Tiere, welche einen Shock nach Reinjektion artfremden Serums überstanden haben, sich rasch erholen und überleben, während der Shock nach Erstinjektion oder Reinjektion von Bakterien zwar ebenfalls schnell nachlassen kann, nach einigen Stunden aber meist von Exitus gefolgt ist, so daß in beiden Fällen nicht ein gleiches Anaphylaxiegift die einzige Ursache der Schädigung sein kann.

Die Tuberkulinüberempfindlichkeit und die Anaphylaxie gegen Tuberkuloproteine.

Daß sich mit spezifischem Tuberkelbacilleneiweiß Anaphylaxie erzielen läßt, ist von vorneherein anzunehmen, einerseits in Analogie mit anderen Bakterienproteinen, andererseits, weil sich mit diesem Antigen Eiweißantikörper (Präzipitine, komplementablenkende Ambozeptoren) leicht darstellen lassen.

Nach FRIEDBERGER & MITA verhalten sich die zur Präparierung und Reinjektion erforderlichen Mengen ähnlich wie bei anderen Bakterien. Von lufttrockenem Material waren bei intravenöser Injektion 0,02 g pro 100 g Körpergewicht für normale Meerschweinchen innerhalb von 3 Minuten tödlich; wurden die Tiere mit 0,02 g subkutan vorbehandelt und nach 11 Tagen reinjiziert, so war die akut tödliche Dosis auf ein Viertel = 0,005 g pro 100 g Körpergewicht abgesunken. Auch passive Anaphylaxie ließ sich erzeugen; nach intraperitonealer Injektion von 1—3 ccm Antituberkuloseserum vom Pferde (Höchst, Marburg) konnte man mit 0,005—0,007 g akuten Exitus herbeiführen. NEUFELD & DOLD gelang es dagegen weder mit dem Serum tuberkulöser Meerschweinchen noch mit dem Serum immunisierter Tiere (Ziegenserum und Höchster Pferdeserum) auf gesunde Kaninchen oder Meerschweinchen eine Ueberempfindlichkeit gegen die intravenöse Injektion von Tuberkelbacillen zu übertragen; sie verwendeten aber nicht wie FRIEDBERGER getrocknete und zerriebene Leiber, sondern die offenbar zu wenig aufgeschlossenen lebenden Bacillen.

Wir sehen demnach auch hier eine starke primäre Toxizität des Bakterienproteins, hohe Präparierungsdosen und eine beim aktiv oder passiv präparierten Tier nur auf das 3—4-fache gesteigerte Empfindlichkeit.

Ob man mit einem der zahlreichen Tuberkelbacillenpräparate (Tuberkuline) anaphylaktische Experimente ausführen kann, hängt natürlich in erster Linie von seinem Gehalt an unverändertem, spezifischem Tuberkuloprotein ab.

ROSENAU & ANDERSON berichteten schon 1907, daß Meerschweinchen, die sie mit einem wässerigen Extrakt von humanen Tuberkelbacillen sensibilisiert hatten, auf die subkutane oder intraperitoneale Reinjektion mit Unruhe, Dyspnoë, Somnolenz, Juckreiz antworteten.

Genauere Aufschlüsse lieferte BALDWIN[1,2], der auf den Faktor des Eiweißgehaltes, den schon DOERR ausdrücklich hervorgehoben hatte, gebürende Rücksicht nahm.

BALDWIN wusch, trocknete und pulverisierte auf Bouillon gewachsene Tuberkelbacillen, extrahierte das erhaltene Pulver 1—2 Tage bei 50° C mit

destilliertem Wasser und benützte die überstehende Flüssigkeit; sie wird als Extraktemulsion bezeichnet und entspricht dem unter dem Namen T. O. bekannten Tuberkulinpräparat. Baldwin konnte mit einer Menge dieses wässerigen Extraktes aktiv präparieren, die 0,0008 g Trockengewicht entsprach. Krause fand später, daß mit 0,00005 g subkutan vorbehandelte Meerschweinchen so überempfindlich wurden, daß sie auf 0,0016 g postorbital (Reinjektion durch das Foramen opticum nach Baldwin) oder intravenös mit akutem Exitus, auf 0,0009 g mit Krankheitserscheinungen reagierten; einen Shock, der allerdings bald vorüberging, aber sehr deutlich war, konnte Krause auch durch die intraperitoneale Probe mit 0,0075—0,0125 g erzielen. Normale, nicht vorbehandelte Kontrollen vertrugen 0,005 g postorbital, 0,05 g intravenös oder 0,1—0,15 g intraperitoneal ohne Schaden (Krause). Für die Zwecke der Sensibilisierung lassen sich die Extrakte auch verwenden, wenn man sie durch Berkefeldkerzen filtriert oder auf 90—120° C erhitzt, und ebenso kann man die sorgfältig gewaschenen Extraktionsrückstände = T. R. (Baldwin), abgetötete Bacillen (0,02 g nach Friedberger & Mita, Sata) oder Alttuberkulin (Orsini, Sata) dazu benutzen, weil offenbar alle diese Präparate genug spezifisches Tuberkelbacilleneiweiß enthalten, um Meerschweinchen aktiv hypersensibel zu machen. Dagegen wirkten filtrierte wässerige Extrakte wegen der Eiweißverarmung durch die Filteradsorption weniger gut shockauslösend als unfiltrierte, das durch Kochen dargestellte Alttuberkulin (Baldwin), in welchem das Eiweiß durch Hitze seiner antigenen Fähigkeiten größtenteils beraubt wurde, gar nicht, weil zur Auslösung des Shocks ebenso wie bei der Serumanaphylaxie mehr Eiweißantigen erforderlich ist, als zur Sensibilisierung. So ist es auch zu verstehen, daß Tuberkulin B, entfettete Tuberkelbacillen, in denen die Proteine bei der Herstellung zu stark denaturiert wurden, nicht oder nur ausnahmsweise gegen eine Reinjektion desselben Materiales präparieren. — Aehnliche Unterschiede wie zwischen der shockauslösenden Kraft des Alttuberkulins und des wässerigen Bacillenextraktes zeigen sich auch beim Vergleiche ihrer Präzipitabilität durch Immunpräzipitine, die man durch Immunisierung mit Tuberkelbacillen gewonnen hat (Trudeau, Baldwin & Kinghorn), was wegen der Relation zwischen Anaphylaxie und Präzipitation Beachtung verdient.

Sehr gut scheint sich für anaphylaktische Experimente Tuberkulol B zu eignen (Landmann), wenig dagegen Trockentuberkulin (Bruyant).

Die meisten Versuche wurden begreiflicherweise mit Alttuberkulin angestellt und fielen größtenteils negativ aus, wenn das Präparat zum Sensibilisieren und zur Reinjektion benützt wurde (Hamburger, Kraus, Löwenstein & Volk, Wassermann, Pappenheim, v. Pirquet, Baldwin). Nur Marie & Tieffenau berichten über positive Resultate bei Kaninchen und Orsini erhielt 67 Proz. Todesfälle, wenn er Meerschweinchen mit 2 ccm Alttuberkulin subkutan präparierte und später eine gleiche Dosis intraperitoneal reinjizierte. Lewis klärte diesen Widerspruch auf, indem er feststellte, daß mit Alttuberkulin sensibilisierte Meerschweinchen auf den Verdampfungsrückstand von gewöhnlicher Fleischbrühe ebenso stark reagieren wie auf Alttuberkulin, wodurch die Versuche von Marie & Tieffenau und Orsini ihre Bedeutung für die Frage der Tuberkuloproteinanaphylaxie einbüßen. Die negativen Ergebnisse erklären sich, wie erwähnt, aus dem geringen Gehalt des Alttuberkulins an spezifischem Bakterieneiweiß. Daß ein solcher vorhanden ist, beweisen aber die Angaben, daß man mit Alttuberkulin gegen eiweißreichere Tuberkelbacillenpräparate, z. B. Neutuberkulin (Slatineanu & Danielopolu, Marie & Tieffenau), gegen T. O. oder T. R. (Baldwin, Krause, Sata) etc. sensibilisieren kann. Den zum Auslösen eines Shocks zu geringen Antigengehalt des Alttuberkulins durch Erhöhung der Reinjektionsdosen auszugleichen, ist wegen der primären Toxizität nicht möglich; doch gelingt es durch die Wahl einer geeigneten Methode, das Alttuberkulin auch zum Nachweis einer bestehenden Allergie gegen Tuberkuloprotein heranzuziehen. Nach Mantoux & Perroy zeigen gesunde, mit Tuberkulin präparierte Meerschweinchen vom 10. Tage an während eines verschieden langen Zeitraumes positive Intradermoreaktion gegen Tuberkulin, allerdings schwächer als tuberkulöse. Ist die Reaktion negativ geworden und präpariert man nochmals subkutan, so ist die Intradermoreaktion jetzt stärker als das erste Mal.

Das größte Interesse beansprucht natürlich die Frage, ob die nachgewiesene Anaphylaxie gegen Tuberkuloproteine (vgl. auch Capelle, Slatineanu & Danielopolu) mit der von R. Koch entdeckten Tuberkulinüberempfindlichkeit des tuberkulösen Organismus identifiziert

werden darf d. h. ob es sich hier um wesensgleiche, verwandte oder völlig disparate Phänomene handelt.

Die Mehrzahl der Forscher lehnt jeden engeren Zusammenhang entschieden ab und will die Tuberkulinüberempfindlichkeit überhaupt nicht als einen anaphylaktischen Prozeß gelten lassen (Landmann, Heinemann, Kraus, Löwenstein & Volk, Aronson, Römer, Sorgo, Bruyant, Joseph, Lewis), andere wieder sprechen sich unentschieden aus (Armand-Delille, J. Bauer) und nur wenige, wie Friedberger, Capelle gehen soweit, daß sie die Tuberkulinüberempfindlichkeit direkt als Anaphylaxie gegen Tuberkelbacilleneiweiß definieren.

Will man zu diesem Thema Stellung nehmen, so ist folgendes zu berücksichtigen:

Die eiweißarmen Tuberkuline, wie z. B. das Alttuberkulin, wirken auf das tuberkulöse Tier und den tuberkulösen Menschen mächtig ein, während gesunde, mit Tuberkuloprotein präparierte Tiere auf derartige Präparate gar nicht oder minimal reagieren. Friedberger hebt hervor, daß die einmalige experimentelle Sensibilisierung den Organismus in viel geringerem Grade überempfindlich machen dürfte als eine natürliche protrahierte Infektion und daß daher im letzteren Falle auch die minimalen Eiweißspuren des Alttuberkulins für die Erzielung starker allergischer Wirkungen ausreichen. Das ist immerhin möglich, trifft aber hier nicht zu. Drehen wir nämlich die Versuchsanordnung um und injizieren wir eiweißreiche Präparate (lebende oder tote Bacillen, Extraktemulsion, T. O. etc.), so gelingt es zwar auch beim tuberkulösen Tier Erscheinungen zu erzeugen, die an anaphylaktische gemahnen (Babes, Römer, Proca, Straus & Gamaleïa, Detre, Bail), aber durchaus nicht immer. Krause injizierte die für vorbehandelte (gesunde) Meerschweinchen in so geringen Mengen tödlichen Extraktemulsionen Baldwins nichtpräparierten, tuberkulösen Meerschweinchen postorbital und sah nur bei einigen akuten Exitus mit Lungenblähung; selbst wenn man eine Serie von Tieren gleichartig tuberkulös infizierte, ließ sich akuter Tod nur bei 60 Proz. herbeiführen.

Zweitens gleichen die Symptome, welche eiweißarme Tuberkuline beim tuberkulösen Tier hervorrufen, nicht dem anaphylaktischen Shock; es fehlt die Lungenblähung, der Komplementschwund, der Tod erfolgt nie so blitzartig (J. Bauer, Landmann).

Es ist also kaum anzunehmen, daß der Stoff, der den anaphylaktischen Shock bei einem mit Tuberkuloprotein sensibilisierten Tier auslöst, derselbe ist wie das auf Tuberkulöse wirkende Prinzip der Tuberkuline. Das geht auch aus Untersuchungen von Löwenstein & E. P. Pick, Th. Pfeiffer u. a. hervor, nach welchen auf eiweißfreien Nährböden gewonnene Tuberkuline das tuberkulöse Tier in typischer Weise beeinflussen, trotzdem sie weder die chemischen Reaktionen der Albumosen oder Peptone, sondern nur die der Polypeptide liefern. Polypeptide wirken aber nicht anaphylaktogen.

Endlich kann man jede Form von Anaphylaxie, auch die gegen Tuberkuloproteine (Friedberger & Mita, Landmann, Capelle), mit dem Serum der anaphylaktischen Tiere auf normale übertragen. Bei der Tuberkulinempfindlichkeit ist diese passive Uebertragung bisher nicht geglückt (Kraus, Moro & Noda, Roepke & Busch, Landmann, Frugoni, Kraus, Löwenstein & Volk, Onaka[1], Eitner & Stoerk, Friedemann, Neufeld & Dold, Vallardi, Quarelli, Bail, Joseph,

Novotny[3], Simon) und die vereinzelten Angaben über positive Resultate (Yamanouchi[1, 3], Bauer[3], Lesné & Dreyfus, Caraffa, Helmholtz, Delanoë) haben sich bei Nachprüfungen nicht bestätigen lassen.

Natürlich muß man bei derartigen passiven Uebertragungen zur Auslösung der allergischen Symptome jene eiweißarmen Tuberkuline verwenden, gegen welche ja der Tuberkulöse so empfindlich ist, und nicht die eiweißreichen Bacillenextrakte oder Bacillenemulsionen (Yamanouchi), da man sonst Gefahr läuft, statt der Tuberkulinempfindlichkeit eine neben derselben bestehende Anaphylaxie gegen Tuberkuloproteine nachzuweisen.

Andererseits wurde hervorgehoben, daß man echte Anaphylaxie mit den Organen der anaphylaktischen Tiere nicht auf normale übertragen kann. Im Gegensatz dazu läßt sich die Tuberkulinüberempfindlichkeit bei normalen Meerschweinchen erzeugen, wenn man ihnen tuberkulöses Gewebe intraperitoneal einspritzt. War die Menge des tuberkulösen Gewebes (Organpreßsäfte oder Extrakte sind nicht geeignet) ausreichend und der tuberkulöse Prozeß in demselben genügend fortgeschritten, so verenden die Tiere, wenn man gleichzeitig oder nach 2—72 Stunden 0,5 ccm Tuberkulin injiziert. Der Exitus erfolgt nach Stunden, und die Sektion ergibt stets an dem Orte hochgradige Veränderungen, an welchem das tuberkulöse Gewebe lag (sterile exsudative Peritonitis), gleichgültig, ob man das Tuberkulin auch intraperitoneal oder subkutan oder intravenös einspritzt. Diese Versuchsanordnung liefert 100 Proz. positive Resultate (Bail) und die nur partiellen oder negativen Erfolge anderer Autoren (Onaka, Joseph, Kraus, Löwenstein & Volk, Neufeld & Dold) sind dem Umstande zuzuschreiben, daß bestimmte, von Bail zum Teil erst später angegebene Kautelen unberücksichtigt blieben.

Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß das Gift, welches die Symptome und den Exitus der mit Tuberkulin injizierten tuberkulösen Tiere bedingt, nur durch die Einwirkung von Tuberkulin auf tuberkulöses Gewebe entstehen kann, während sich die anaphylaktische Noxe beim Zusammentreffen von Antigen und Serumantikörper bildet und in keiner Weise an die Anwesenheit von Gewebsbestandteilen der hypersensiblen Tiere gebunden ist.

Neben der Tuberkulinempfindlichkeit kennt man auch eine Tuberkulinimmunität, die sich im Laufe der Immunisierung tuberkulöser Individuen häufig einstellt. Man hat dieselbe mit der Antianaphylaxie verglichen, wie sie Rosenau & Anderson bei Meerschweinchen fanden, denen man in kurzen Intervallen große Serumdosen einspritzt, aber mit Unrecht; denn im Serum solcher Meerschweinchen finden sich anaphylaktische Antikörper, welche passiv überempfindlich machen, im Serum tuberkulinimmuner Menschen dagegen Stoffe, welche die Wirkung des Tuberkulins aufheben, dasselbe entgiften, die sogenannten Antituberkuline (Pickert & Löwenstein). Solche Schutzstoffe, die eine gewisse Aehnlichkeit mit Antitoxinen aufweisen, sind auf dem Gebiete der Anaphylaxie bisher unbekannt.

Daher sehen manche Forscher (Löwenstein, E. P. Pick) im Tuberkulin kein spezifisches Bakterieneiweiß oder Endotoxin (Ruppel & Rickmann), sondern ein von den Bakterien sezerniertes, den echten Toxinen nahestehendes Produkt.

Die Immunität oder der Schutz gegen tuberkulöse Infektion hängen vielleicht mit der Immunität oder Empfindlichkeit gegen Tuberkulin zusammen. Mit der Anaphylaxie gegen Tuberkelbacilleneiweiß haben sie nichts zu tun, da

mit demselben präparierte Meerschweinchen ihre Resistenz gegen experimentelle tuberkulöse Infektion nicht ändern (TRUDEAU, KRAUSE).

Auf Einzelheiten hinsichtlich der Lehre von der Tuberkulinreaktion kann hier nicht eingegangen werden. Diese große Gebiet wird an anderer Stelle dieses Handbuches ohnehin in erschöpfender Form dargestellt.

Physikalische Theorie des anaphylaktischen Shocks.

Wir haben gesehen, daß die einseitig chemische Behandlung des Anaphylaxieproblems nicht zu einer allseitig befriedigenden Lösung, sondern zu einer Reihe von Einzelergebnissen und an sich gewiß interessanten Analogien geführt hat, deren Zusammenhang sowohl untereinander als mit dem Ausgangspunkt dieser Forschungsrichtung nicht nur durch beweiskräftige Tatsachen, sondern zum Teile durch spekulative Erwägungen vermittelt wird. Man hat speziell den anaphylaktischen Shock, der den Brennpunkt des Interesses bildet, als den Ausdruck einer perakuten Vergiftung durch Eiweißderivate erklärt, stieß aber auf beträchtliche Schwierigkeiten, als man die Natur des Giftes, seine Entstehung und seine Muttersubstanzen zu präzisieren suchte; weder die Theorie vom Freiwerden präformierter Antigengifte, noch die Hypothese, daß die Vereinigung von Antigen und Antikörper ein toxisches Reaktionsprodukt liefert, oder daß das Antigen oder der Antikörper parenteral verdaut, zu Giften aufgespalten wird, passen für alle Fälle. Sie sind schon deshalb unwahrscheinlich, weil die Erscheinungen des Shocks sich immer gleichen und man dadurch gedrängt wird, die Bildung e i n e s Giftes aus den verschiedensten Muttersubstanzen zu konzedieren. Verdauungsprozesse verlaufen auch außerdem viel zu langsam, als daß ihre Intervention wesentlich beteiligt sein könnte; nimmt man an, daß schon die allerersten Anfänge der parenteralen Aufspaltung das Gift liefern (FRIEDBERGER[18]), so gerät man in einen Widerspruch mit jenen Arbeiten, aus denen hervorgeht, daß gerade die hochmolekularen Eiweißbausteine, die sich zunächst aus den ungiftigen nativen Proteinen bilden, wenig oder gar nicht toxisch sind (E. ZUNZ, HARTOCH & SIRENSKIJ, POPIELSKI u. a.).

Ohne daher den Wert der erzielten Erkenntnisse im mindesten anzuzweifeln, darf man sich doch die Frage vorlegen, ob sich für den anaphylaktischen Shock das doktrinäre Festhalten am Begriff der Eiweißzerfallstoxikose empfiehlt, oder ob hier nicht andere Betrachtungsweisen fruchtbar werden können.

Einen vielversprechenden Anfang in dieser Richtung hat NOLF gemacht.

NOLF denkt sich auf Grund von Versuchen, die er an Hunden vornahm, und zu welchen er sich durch die zahlreichen Analogien der Peptonvergiftung und der anaphylaktischen Reaktion veranlaßt sah, den Vorgang so, daß artfremde Proteine ebenso wie der wirksame Stoff des Wittepeptons zu den thromboplastischen Substanzen gehören, deren Einführung in die Blutbahn das labile Gleichgewicht der Kolloide stört und zu einer Abscheidung von Fibrin an der Oberfläche der Leukocyten und Kapillarendothelien führt, die eine besondere Verwandtschaft zum Pepton und artfremden Eiweiß haben. Die Endothelien antworten mit einer gesteigerten Sekretion von Antithrombosin, welche sich bei Durchblutung der ausgeschnittenen Hundeleber unter Zusatz von Wittepepton oder heterologem Serum (Rinderserum) direkt nachweisen läßt (NOLF, DOYON, MOREL & POLICARD). Der Verbrauch von Fibrinogen einerseits, die Bildung von Anti-

thrombosin andererseits erklären die Ungerinnbarkeit des Blutes bei der Peptonvergiftung und beim anaphylaktischen Shock. Durch den Koagulationsvorgang an der endothelialen Innenfläche der Gefäße wird die Viskosität der letzteren erhöht und die Leukocyten bleiben kleben; infolgedessen ist ihre Zahl im strömenden Blut vermindert. Die Endothelien werden durch die superfizielle Thrombenbildung geschädigt und entweder bloß abnorm durchlässig (lymphagoge Wirkung, Oedeme bei lokaler Anaphylaxie) oder sterben ab, die Gefäße werden dann durch Gerinnsel total obturiert und es erfolgt lokale Nekrose (lokale Anaphylaxie, Ophthalmoreaktion etc.). Die Reizung des Endothels überträgt sich auch auf die glatte Muskulatur, daher die Vasoparalyse, das Sinken des Druckes. — Bei dem mit Eiweiß vorbehandelten (anaphylaktischen) Tier ist die Affinität der Endothelien zum Antigen infolge ihres Antikörpergehaltes erhöht und sie werden daher ungleich rascher und intensiver in seine Wirkungssphäre gebracht, andererseits sind auch die ins Plasma abgestoßenen Produkte der Endothelien (Antikörper, Thrombenzym) mit dieser gesteigerten Affinität zum Antigen behaftet, so daß sich die initialen Gerinnungsphänomene schneller vollziehen. Dementsprechend liefert die Durchblutung einer anaphylaktischen Hundeleber mit Antigen oder die Durchblutung des normalen Organes mit anaphylaktischem Blut und Antigen ungleich mehr Antithrombosin, als die Durchleitung gleicher Antigenmengen bei Fehlen der anaphylaktischen Komponente.

Die Beteiligung der Endothelien konnten M. Arthus und B. Stawska auch noch auf einem anderen Wege erweisen. Cobragift wird in vivo durch eine bestimmte Menge vorinjizierten antitoxischen Pferdeserums neutralisiert, gleichgültig, ob man den Versuch an einem normalen oder einem anaphylaktischen, mit Pferdeserum präparierten Kaninchen ausführt. Verwendet man aber einen Giftüberschuß, dann sterben die anaphylaktischen Tiere rascher, aber nicht deshalb, weil sie das vor dem Gift injizierte Antitoxin rascher abbauen, sondern weil das Pferdeserum beim sensibilisierten Kaninchen die Gefäße für das Gift permeabler macht, wie direkte Kontrollexperimente ergaben.

Nolf nimmt also eine durch Gerinnungsvorgänge bedingte Veränderung im Blutplasma an, welche zunächst das Endothel beeinflußt und die Kapillarwände durchlässiger macht. Daß das Blut im anaphylaktischen Shock eine Alteration erleidet und daß diese in einem Zusammenhange mit der Gerinnung stehen muß, wußte man nun schon lange; nur hat man der Erscheinung keine Aufmerksamkeit geschenkt und sie als rein sekundär betrachtet. Es wäre aber vielleicht natürlicher gewesen, den Vorgang im Blute in den Vordergrund zu stellen, da ja die intravenöse Injektion beim anaphylaktischen Tier so außerordentlich wirksam ist, während man bei subkutaner und intraperitonealer Einspritzung nicht einmal mit 500- bis 1000-fachen Antigenmengen gleiche Effekte erzielt. Doerr & R. Pick injizierten spezifisch vorbehandelten Meerschweinchen Antigen (Pferdeserum) in die Bauchhöhle und untersuchten die Zeit, nach welcher dasselbe im Blut auftritt; es zeigte sich, daß dies gerade in jenem Moment der Fall ist, in welchem solche Tiere anaphylaktische Symptome darbieten, so daß es wahrscheinlich ist, daß sich bei dieser Art der Auslösung des Shocks nicht ein Gift in der Bauchhöhle bildet, sondern ein durch resorbiertes Antigen herbeigeführter pathogenetischer Vorgang im Blute abspielt.

Es könnte demnach die Sache auch so liegen, daß im Sinne von Nolf der Gerinnungsvorgang eine primäre Bedeutung besitzt, und daß alle übrigen Erscheinungen erst durch denselben bedingt sind.

Es bietet nun gewiß das größte Interesse, daß man das Pathogenwerden des arteigenen Blutes bei der extravaskulären Gerinnung mit Leichtigkeit verfolgen kann.

Schon 1877 hatte Köhler Experimente veröffentlicht, in welchen er Kaninchen durch Injektion frischen, arteigenen, ja von demselben Tier stammenden defibrinierten Blutes akut zu töten vermochte, und später wurde diese

Tatsache von BOGGS, MORAWITZ, WEBER, STUDZINSKI, namentlich aber von MOLDOVAN bestätigt und genauer studiert. Derselbe fand, daß arteigenes und artfremdes Blut, welches man soeben durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert hat, bei Kaninchen und Meerschweinchen akuten Exitus hervorruft, wenn man es intravenös in genügender Menge injiziert; Meerschweinchen zeigen das für die Anaphylaxie typische Bild der blassen, anämischen, ballonierten Lunge. Auf große, knapp letale Dosen erfolgt beim Meerschweinchen ein Abfall der Körpertemperatur um mehrere Grade, nach mittleren Dosen, die zwar nicht den Tod, wohl aber schwere Symptome hervorrufen, ebenfalls ein Temperatursturz, an den sich später Fieber anschließt; nach kleinsten Mengen, die keine äußeren Erscheinungen auslösen, steigt die Körperwärme unmittelbar nach der Injektion allmählich an und erreicht schließlich extreme Grade. Die Wirkungen des defibrinierten Blutes sind labil und man braucht um so größere Volumina zur Tötung gleich schwerer Tiere, je längere Zeit zwischen dem Defibrinierakt und der Injektion verstreicht; nach $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden genügen auch die größten Mengen nicht, um den Tod oder auch nur schwere Symptome zu provozieren.

Serum, welches man aus frischem defibriniertem Blute durch rasches Zentrifugieren gewinnen kann, ist gleichfalls giftig, ebenso die abzentrifugierten und einmal gewaschenen Erythrocyten. Läßt man das Blut aus der Ader in Natriumzitratlösung tropfen, um die Gerinnung zu verhüten, so wirken die abzentrifugierten und zweimal mit NaCl gewaschenen Blutkörperchen an sich nicht toxisch; erst wenn man sie mit Porzellanperlen schüttelt, verhalten sie sich wie defibriniertes Vollblut oder das aus letzterem ohne Verzug gewonnene Serum (MOLDOVAN). Später wies DOERR nach, daß es nicht nötig ist, das Blut in der beschriebenen Weise zu defibrinieren, sondern daß dasselbe beim Stehen in paraffinierten Gefäßen spontan giftig wird, ebenso wie das daraus isolierte Plasma; diese Toxizität ist nach beendeter Gerinnung im Serum nicht mehr nachweisbar, wohl aber im Preßsafte der Koagula. Verzögert man die Gerinnung, indem man das Blut in Hirudinlösung oder in 0,7-proz. kolloidaler Kieselsäure auffängt, so erhält sich die Toxizität des Vollblutes und Plasmas länger, oft durch mehrere Stunden (DOERR).

Auch an der isolierten Zelle läßt sich das Toxischwerden arteigenen Blutes verfolgen. Der ausgeschnittene glatte Muskel antwortet auf den Kontakt mit artfremdem Protein mit einer Kontraktion; arteigenes ungeronnenes Blut ist unwirksam, sowie sich aber die ersten Spuren eines Koagulums zeigen, reagiert der Muskel wie auf ein heterologes Protein; und ganz frisches Meerschweinchenserum ist für den Meerschweinchenmuskel ebenso stark erregend wie frisches Pferdeserum (W. H. SCHULTZ).

Woher stammt dieses bei der Gerinnung in vitro auftretende Gift und wodurch wirkt es auf das Tier? KÖHLER dachte, es sei mit dem Fibrinferment identisch, was aber später bestritten wurde, da nach BOGGS arteigene Fibrinfermentlösungen von verschiedenen Tieren auch in größeren Mengen gut vertragen werden. Nach STUDZINSKI soll das Gift nicht durch den Gerinnungsprozeß, sondern durch die mechanische Schädigung der roten Blutkörperchen beim Defibrinieren entstehen; doch sind die Erythrocyten, wie man sich leicht überzeugen kann, mikroskopisch intakt, und das Schütteln mit Perlen erscheint für die Produktion der toxischen Substanz in keiner Weise erforderlich (DOERR). Da MOLDOVAN und DOERR konstatierten, daß auch das hämoglobin- und zellfreie Plasma resp. Serum giftig ist, so dürften Erythrocyten und Leukocyten für die Giftbildung überhaupt weniger in Betracht kommen, sondern eher das Plasma selbst oder die Blutplättchen. H. FREUND, der sich mit der schon von MOLDOVAN genau geschilderten Fieberwirkung arteigenen defibrinierten Blutes befaßte, sucht die Quelle des toxischen Stoffes im Zerfall der Plättchen, der durch das mechanische Moment des Schüttelns befördert wird. Blut mit intakten Plättchen ist nicht pyrogen, wohl aber isolierte, mit NaCl gewaschene oder in Wasser aufgelöste Plättchen. Daraus geht hervor, daß nicht die Anwesenheit der Plättchen als korpuskulärer Elemente den Organismus schädigt, sondern be-

stimmte, von denselben an das Plasma abgegebene (adrenalinähnliche) Stoffe; daher erzeugt auch völlig blutplättchenfreies, durch intensives Zentrifugieren gewonnenes Plasma Fieber, besonders wenn es aus geschütteltem Citratblut stammt.

Die Rolle, welche die Blutplättchen bei der Gerinnung übernehmen (vgl. auch die noch nicht vollendete Arbeit von Bordet, Ann. Pasteur, 1912), und die Beobachtung, daß ihre Extrakte (Plakine nach Gruber & Futaki) auch auf Zellen pflanzlichen Ursprunges deletär einwirken, macht ihre Bedeutung für die Toxizität des gerinnenden Blutes äußerst wahrscheinlich.

Doch lassen sich ganz ähnliche Stoffe auch aus Erythrocyten, Leukocyten und den verschiedensten Organzellen durch Zertrümmerung gewinnen.

Die Giftwirkung heterologer (Wooldridge) und homologer Organextrakte (Brieger & Uhlenhuth) ist schon seit Dezennien bekannt (Conradi, Fuld, Boggs, Pekelharing, W. A. Schmidt). In neuerer Zeit wurde das Thema wieder aufgenommen und von Mathes, Harry, Cesa Bianchi, Kraus, Volk & Löwenstein, Briot, Jouan & Staub, Champy & Gley, Dold & Ogata, Roger, Blaizot, L. Loeb, Bouin, Ancel & Lambert etc. behandelt. Nach Bianchi eignen sich besonders die Lungen, dann die lymphatischen Organe (Lymphknoten und Appendix beim Kaninchen) und die Drüsen mit innerer Sekretion (Nebenniere, Hypophysis) zur Darstellung der Organextraktgifte, die nicht nur durch Zertrümmerung der Zellen, sondern auch durch Digerieren (2 Stunden) angeschnittener Organe in physiologischer NaCl-Lösung gewonnen werden können (Dold & Ogata). Homologe Organextrakte sind toxischer als heterologe (Cesa Bianchi). Die Gifte werden durch 70° C zerstört, durch 56° C aber nicht angegriffen, passieren nicht durch Berkefeldfilter und werden durch Adsorption mit Kaolin so wie die Anaphylatoxine entgiftet. Frisches Serum in genügender Menge hebt die Toxizität nach $^1/_2$—1-stündiger Kontaktdauer nach Dold & Ogata, L. Loeb auf, und zwar homologes besser als heterologes; diese Angabe wird aber von Cesa Bianchi bestritten, und Ascoli & Izar wollen sogar das gerade Gegenteil, die Bildung tödlicher Gifte bei 12-stündiger Digestion subletaler Organextraktgiftdosen mit frischem Serum beobachtet haben. Kaninchen sind für die Organextrakte am empfindlichsten.

Nach eigenen Versuchen ist das beste Organextraktgift die frische, eben vom Kalbe mit dem scharfen Löffel abgekratzte Vaccine, die in minimalen Mengen Kaninchen blitzartig tötet und lange ohne jeden Zusatz im Eisschrank konserviert werden kann.

Das frische defibrinierte Blut und die wässerigen Organextrakte sollen dadurch den Tod der Versuchstiere herbeiführen, daß sie infolge ihres Gehaltes an einem gerinnungserregenden Ferment (Cytozym, Kinase, Gewebskoagulin) die rasche Entstehung von Thromben in den großen Gefäßstämmen veranlassen; nimmt man die Sektion am agonalen Tier vor, so sind in der Tat die rechte Herzhälfte, die Lungenarterien und Venen meist völlig von Gerinnseln ausgefüllt (L. Loeb, Dold). Da bei der Anaphylaxie, wenigstens in der Form des typischen aktiv anaphylaktischen Experimentes, das Blut nicht intravital gerinnt, sondern im Gegenteil eine verminderte Koagulationsfähigkeit zeigt, so hat man bisher einen Zusammenhang zwischen der Anaphylaxie und den beschriebenen Erscheinungen meist abgelehnt.

Es ist aber nicht richtig, wenn man in der Obturation des Herzens und der Gefäße die einzige Todesursache nach Einspritzung von Organextrakten oder defibriniertem Blute sucht. Cesa Bianchi sah, daß die intravaskulären Thrombosen bei knapp tödlichen Dosen von Organextrakt fehlen, und das gleiche beschreibt Moldovan bei Meerschweinchen, die intravenös defibriniertes, arteigenes Blut erhalten; auch wirken diese Stoffe nicht nur von der Blutbahn aus toxisch, sondern auch vom Peritoneum und von der Subcutis, allerdings erst in weit größeren Mengen, genau wie die Anaphylaktogene bei der Reinjektion hypersensibler Tiere (Moldovan, Cesa Bianchi). An-

dererseits finden sich intravitale Thrombenbildungen nach der Injektion primär toxischer Normal- und Immunsera, der „Anaphylatoxine“ FRIEDBERGERS, nach Injektion von Antigen-Antikörpergemischen, Präzipitaten, nach der Vergiftung durch Immunsera, welche gegen das Eiweiß oder die Erythrocyten des injizierten Tieres gerichtet sind etc., wie das schon BIEDL & KRAUS richtig beobachtet und DOERR & WEINFURTER, DOERR & MOLDOVAN neuerlich bestätigt haben; alle diese Prozesse rechnet man aber zu den anaphylaktischen Vorgängen, und zumindest bei den akuten Toden durch Injektion von Antigen + Antiserum (DOERR & WEINFURTER) wohl mit Recht.

Die Kluft wird auch dadurch überbrückt, daß Organextrakte in subletalen Dosen eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen sonst tödliche Mengen erzeugen (CHAMPY & GLEY, CESA BIANCHI, BRIOT, JOUAN & STAUB, ANCEL, BOUIN & LAMBERT), eine Erscheinung, die lebhaft an die Peptonimmunität (FANO & MÜHLHEIM, GLEY & LEBAS), sowie an jene aspezifische Resistenz erinnert, die der anaphylaktische Shock gegen einen erneuten Shock (KUMAGAI & ODAIRA), gegen Pepton (BIEDL & KRAUS), gegen Harngifte (ESCH, H. PFEIFFER) etc. hinterläßt.

Die Wirksamkeit der anaphylaktischen Antigene bei der Reinjektion (FRIEDBERGER & MITA), die primäre Toxizität der Normal- und Immunsera (FRIEDBERGER & TASSAWA), der Anaphylatoxine (FRIEDBERGER), der wässerigen Organextrakte (CESA BIANCHI), des Harnes (ESCH) etc. hängen ferner bei intravenöser Injektion in gleicher Weise vom Tempo der Einspritzung ab und stehen zu demselben oder zum Diluitionsgrad in umgekehrter Proportion.

Es wäre daher sehr wohl denkbar, daß Veränderungen des Blutes im Sinne einer beginnenden Gerinnung auch im anaphylaktischen Shock den eigentlichen Grund der Erscheinungen bilden. Bei der aktiven Anaphylaxie wären sie dadurch bedingt, daß jene Anteile des Plasmaeiweißes, welche als Träger des Antikörpers fungieren, mit dem Antigen der Reinjektion abreagieren, wodurch die Zusammensetzung des Plasmas eine momentane Veränderung erfährt und das Gleichgewicht der Blutkolloide plötzlich gestört wird. Bei passiver Anordnung treten im Plasma zwei von außen zugeführte Eiweißsubstrate in Reaktion und es ist an sich nicht notwendig, daß das Plasma daran partizipiert, wie ja aus der Tatsache erhellt, daß ein Meerschweinchen, dem man intravenös Antiserum einspritzt, nicht sofort gegen intravenös eingespritztes Antigen überempfindlich ist, sondern erst nach geraumer Zeit (DOERR & RUSS). Wahrscheinlich muß der passiv einverleibte Antikörper im Tiere erst in Beziehungen zum Plasma treten, deren Natur uns zurzeit unbekannt ist; erst dann beteiligt sich das Blut des Tieres selbst und wird zur Noxe. Ob das veränderte Plasma selbst pathogen wird, oder ob seine alterierte Zusammensetzung zum Zerfall von Blutplättchen führt, vielleicht auch von Leukocyten oder Erythrocyten*), mag dahingestellt bleiben. Jeden-

*) BORDET & GENGOU stellen fest, daß Immunsera und zugehörige Eiweißantigene beim Zusammentreffen in vitro, selbst wenn jede sichtbare Präzipitation ausbleibt, rote Blutkörperchen agglutinieren, und zwar auch dann, wenn diese Erythrocyten durch Antigen oder Immunserum allein nicht beeinflußt werden. Das Phänomen bezeichnen sie als Koagglutination. Es kann auch in vitro momentan eintreten, und zeigt sich am intensivsten bei Benützung von Meerschweinchenerythrocyten. Die vorherige Berührung von Immunserum mit Blutkörperchen entzieht demselben nicht die Eigenschaft, später mit Antigen unter Koagglutination zu reagieren. Dagegen wird der Komplex Antigen-Antikörper durch die koagglutinierten Erythrocyten der Reaktionsflüssigkeit entzogen. Injiziert man normalen Tieren Immunserum, so überträgt sich die koagglutinierende Fähigkeit des letzteren auf das Serum des Tieres, und BORDET &

falls sehen wir, daß die Leukocyten und Blutplättchen im Shock an Zahl erheblich abnehmen, und daß das Blut der verendeten Tiere beim Gerinnen in vitro hämoglobinhaltiges Serum (SLEESWIJK) auspreßt.

Für eine bestimmte Versuchsanordnung hat sich der indirekte Beweis erbringen lassen, daß nicht Giftabspaltungen aus dem Antigen, sondern Störungen im gegenseitigen Mengenverhältnis der Eiweißkolloide des Plasmas und eine dadurch hervorgerufene Giftigkeit des Blutes die krankhaften Erscheinungen bedingen. Injiziert man einem Meerschweinchen Meerschweinchenpräzipitin, so reagieren die Eiweißkörper des Meerschweinchenblutes mit den zugeführten des Immunserums im Sinne kolloidaler Fällung; das Blut gerinnt entweder intravital oder es wird ungerinnbar. Nun läßt sich das Präzipitin durch eiweißfällende, in vitro absolut identisch wirkende Kolloide, vornehmlich Kieselsäurehydrosol (0,07 Proz., 1 ccm) ersetzen, ohne etwas an dem Charakter der Symptome oder des Obduktionsbefundes zu ändern (DOERR & MOLDOVAN).

Bei weiterer Verfolgung dieser Richtung wäre überhaupt im Auge zu behalten, daß man die diversen Formen der Anaphylaxie nicht völlig gleichstellen darf, auch nicht die allseits anerkannte aktive und passive. Schon die außerordentlich verschiedene Beteiligung des Komplementes spricht dagegen; weiter wissen wir, daß die glatten Muskeln beim aktiv sensibilisierten Meerschweinchen eine größere Empfindlichkeit gegen das anaphylaktische Antigen zeigen als beim normalen (W. H. SCHULTZ), ein Moment, das bei der passiven Anaphylaxie wegfällt. Auch die Serumanaphylaxie und die Erythrocytenanaphylaxie sind wohl kaum gleichwertig, da bei letzterer aus den Blutkörperchen gerinnungserregende Stoffe in Freiheit gesetzt werden können; dementsprechend folgt auch die Gewinnung von vitro-Giften bei den Erythrocyten anderen Gesetzen als bei Serumantigenen (FRIEDBERGER).

Ohne der weiteren Entwickelung dieser Anschauungen vorzugreifen, kann man bei aller Reserve doch sagen, daß der Gedanke viel für sich hat, in einer Veränderung des Blutes die unmittelbare Ursache des Shockphänomens zu suchen. Wenn die Veränderung auch nicht genauer präzisiert, sondern nur vorläufig in einen erst zu definierenden Konnex mit Gerinnungsvorgängen gebracht ist, wenn es weiter auch noch festzustellen ist, wie sich die Dinge bei den verschiedenen Formen anaphylaktischer Versuche im Detail gestalten, so ist doch im Lichte der schon bekannten Tatsachen manches verständlicher, als das bisher bei Anwendung der Theorie von einer parenteralen Aufspaltung des Antigens zu Giften der Fall war z. B. die Identität der anaphylaktischen Erscheinungen trotz Anwendung der verschiedensten Antigene, der antagonistische Einfluß von NaCl, $CaCl_2$, die Rolle der Leber bei der Anaphylaxie des Hundes u. v. a.

Hirudin kann das Blut völlig ungerinnbar machen, ohne Shock auszulösen (SALUS). Das ist aber kein Gegenargument gegen die erläuterte Hypothese, da die Verminderung der Koagulationsfähigkeit durch Hirudin und durch Anaphylaxie auf ganz verschiedenen Wegen zustande kommen können. Auch bewirkt Hirudin die Ungerinnbarkeit ziemlich langsam, während eine Shockwirkung eine momentane Veränderung voraussetzt; hinreichend aktives Hirudin (die einzelnen Proben variieren sehr beträchtlich) kann aber Meerschweinchen in Dosen von 0,01 bis 0,02 g akut unter den typisch anaphylaktischen Kriterien töten und schwächere Präparate sind nicht unschädlich, sondern erzeugen protrahierte, nach Stunden unter Hypothermie mit Exitus endende Krankheitsbilder bei Meerschweinchen, Kaninchen und Menschen (DOERR). — Ebensowenig ist der

---

GENGOU glauben, daß dann die Reinjektion von Antigen zu einer Koagglutination der eigenen Erythrocyten führen kann. Wie man sieht und wie auch die Autoren — mit einer vorläufigen Reserve — betonen, zeigen diese Erscheinungen Beziehungen zur passiven Anaphylaxie, zum plötzlichen Eintritt des Shocks, zur hohen Empfindlichkeit der Meerschweinchen gegen Reinjektion von Antigen u. dgl. Es wäre von Interesse, ob nicht auch die Blutplättchen die Erscheinung der Koagglutination zeigen oder eine derselben entsprechende Schädigung erfahren.

fehlende Antagonismus von Hirudin gegen Anaphylaxie (FRIEDBERGER, MANWARING, LESNÉ & DREYFUS) gegen die physikalische Theorie verwertbar, da Hirudin auch gegen kolloidale Kieselsäure keinen Schutz gewährt, wo die Genese der Symptome durch Blutalteration klar zutage liegt (DOERR & MOLDOVAN).

Die von FRIEDEMANN und FRIEDBERGER beschriebenen vitro-Gifte könnten von diesem Standpunkt aus mit der wahren anaphylaktischen Noxe nahe verwandt sein. Das arteigene Serum, welches seine Toxizität nach beendeter Gerinnung verliert, kann sie durch die Berührung mit verschiedenen Substanzen wiedergewinnen, sei es, daß antagonistische Stoffe durch Adsorption entfernt oder inaktive Fermente reaktiviert werden (RITZ & SACHS, WEIL, DOERR, BAUER, MUTERMILCH).

BLAIZOT verweist darauf, daß frische Sera in vitro durch Zufügen von Organextrakt sofort ein erhöhtes Koagulationsvermögen für Oxalatplasma gewinnen. Versetzt man nun Hundeserum mit einem Extrakt aus Darmschleimhaut des Hundes, Kaninchenserum mit Extrakt aus Darmschleimhaut des Kaninchens, so wirken die Sera nach minutenlangem Kontakt akut toxisch auf Meerschweinchen, wenn man sie intravenös injiziert. Die verendeten Tiere zeigen Thromben im Herzen und den großen Gefäßen. Meerschweinchenserum konnte durch homologe Darmschleimhaut nicht, wohl aber durch heterologe giftig gemacht werden. BLAIZOT setzt diese Erscheinung mit Recht in völlige Parallele zur Darstellung der Anaphylatoxine; was bei letzteren nur langsam und unsicher erreicht wird, geschieht sofort, wenn man dem Serum wirksames Thrombozym in Gestalt des Extraktes aus Darmschleimhaut zufügt, nämlich eine Erhöhung des thromboplastischen Vermögens.

Einen Zusammenhang zwischen der Anaphylaxie und den Anaphylatoxinen lehnt BLAIZOT ab, weil im Vergiftungsbild der letzteren der Bronchospasmus fehlt. Das ist indes nicht zutreffend, da man z. B. bei nicht maximalen, zweifellos anaphylaktischen Reaktionen den Bronchialkrampf ebenfalls vermißt und da er andererseits bei den Anaphylatoxinen vorkommen kann. Durchgreifende Unterschiede bestehen nicht; wenn bei den Anaphylatoxinen Thrombosen häufiger gesehen werden (BIEDL & KRAUS), wenn sich diese Gifte in vitro aus kleinen Mengen Pferdeserum und Meerschweinchenserum bilden, während Pferdeserum für das normale Meerschweinchen nicht giftig ist etc., so ist zu bedenken, daß in vivo das strömende Blut, in vitro das Serum schädigende Fähigkeiten gewinnen muß, zwei vom Standpunkte der Gerinnungslehre recht verschiedene Elemente.

Mit dieser physikalischen Hypothese des anaphylaktischen Shocks soll aber nicht in Abrede gestellt werden, daß bei protrahiertem Verlaufe Vergiftungen im engeren Sinne durch Eiweißspaltprodukte mitintervenieren. Nur handelt es sich dabei meist nicht um abgebautes Antigen, sondern um zerfallendes körpereigenes Eiweiß des Tieres.

Beziehungen der Anaphylaxie zur Pathologie des Menschen.

Wenn gerade dieses Kapitel besonders kurz gefaßt wurde, so geschah das nicht ohne Grund.

So berechtigt das Bestreben sein mag, das Geltungsbereich der Anaphylaxie in der Pathologie des Menschen zu ermitteln, so darf man doch darüber nicht vergessen, daß das Phänomen selbst vorläufig

nur hypothetischen Deutungen, und zwar nicht nur in einem Sinne zugänglich ist; verweist man daher alle möglichen Krankheitsbilder, deren Aetiologie und Pathogenese ebenfalls unklar ist, auf Grund äußerer Analogien in das Gebiet der anaphylaktischen Prozesse, so kann man ein derartiges Vorgehen nicht gerade als kritisch bezeichnen. In der neueren Literatur erfährt man, daß die Geburt, die Eklampsie, die Epilepsie und andere cerebrale Affektionen, die Urämie, die Gicht, die sympathische Ophthalmie, das Asthma, der Verbrennungstod, photodynamische Schädigungen, Schwangerschaftsdermatosen und andere Hauterkrankungen, die Autointoxikationen, die Kachexien, das Säuglingsfieber, die Spasmophilie, die bei Entozoen (Bandwürmern, Echinokokken, Distomum) beobachteten Störungen, das Resorptionsfieber, die Idiosynkrasien, alle Erscheinungen bei Infektionskrankheiten (Fieber, Inkubation, Hauteffloreszenzen, Heilung) u. v. a. auf Anaphylaxie zurückzuführen seien; es ist gewiß begreiflich, wenn man dieser Tendenz, den Krankheitsbegriff fast zur Gänze durch den der Eiweißüberempfindlichkeit zu ersetzen, mit Skepsis begegnet. Daher sollen im folgenden nur solche Angaben in Umrissen skizziert werden, welche wenigstens zum Teile durch Tatsachen motiviert sind.

I. a) Die Serumkrankheit. Bei ca. 10—15 Proz. aller Menschen, denen man ein erstes Mal Pferdeserum injiziert, treten nach einer Inkubation von 7—12 Tagen Erscheinungen auf, welche in Fieber, Exanthemen, Drüsenschwellungen, Oedemen, Gelenkerscheinungen, Juckreiz und Leukopenie bestehen und von v. Pirquet & Schick unter dem Namen „Serumkrankheit“ zusammengefaßt wurden. Sie sind wohl kaum anders zu erklären, als daß der nach 7—12 Tagen im Blute auftretende Antikörper mit noch vorhandenen Antigenresten unter Krankheitssymptomen abreagiert (v. Pirquet & Schick).

Hinsichtlich der Symptome sei bemerkt: Das Fieber ist remittierend oder intermittierend, fällt lytisch ab und ist eine der häufigeren Erscheinungen; es kann bei vorhandenem Exanthem fehlen. — Das Exanthem beginnt meist an der Injektionsstelle, breitet sich von dort über den ganzen Körper aus und zeigt in der Regel den Charakter einer stark juckenden Urticaria. Masernähnliche, hämorrhagische oder andere Exanthemformen sind selten. — Die Schwellungen der Lymphknoten sind gewöhnlich regionär, im Gebiet der Injektionsstelle gelegen, können aber auch allgemein werden. — Die Gelenke sind nicht oft affiziert, schmerzhaft, geschwollen, sehr selten von serösem Exsudat erfüllt; Vereiterungen von Lymphknoten oder Gelenken werden nicht beobachtet. — Die Oedeme treten gleichfalls zunächst an der Injektionsstelle auf, sodann im Gesicht, weniger häufig an den abhängigen Körperpartien. — Die Dauer der Serumkrankheit schwankt, beträgt aber meist mehrere bis zu 14 Tagen; das Ende des Prozesses läßt sich prognostizieren, da es durch die Rückbildung der Oedeme und der Drüsenschwellungen einige Zeit vorher angezeigt wird. Die Intensität der Serumkrankheit weist alle Varianten von schweren Verlaufsformen bis zu ganz leichten, abortiven Fällen (formes frustes von Lehndorff) auf.

Die Inkonstanz der Serumkrankheit Erstinjizierter beruht wohl in erster Instanz auf der großen Verschiedenheit der Antikörperproduktion bei Individuen derselben Art, die besonders bei einmaliger Antigenwirkung hervortritt. Injiziert man einer Reihe von Kaninchen je 1 ccm Pferdeserum, so kann man beobachten, daß die Präzipitinbildung in vielen Fällen ganz ausbleibt, in den restlichen verschieden stark ist und daß der Antikörper auch nicht immer zu derselben Zeit im Blute erscheint. Zweitens kann sie von der Schnelligkeit abhängen, mit der das eingespritzte Pferdeserum eliminiert wird, da das Erscheinen des Antikörpers nur dann Symptome bedingt, wenn noch Antigenreste vorhanden sind; deshalb wächst die Häufigkeit der Serumkrankheit mit der Größe der Dosis Pferdeserum (Ruffer, Daut), da große Mengen Pferdeeiweiß weniger leicht

und vollständig eliminiert oder abgebaut werden wie geringe; allerdings veranlassen erstere auch im allgemeinen eine lebhaftere Antikörperbildung.

Der Nachweis der Antikörper gegen Pferdeeiweiß ist in Form der Präzipitine bei der Serumkrankheit häufig (HAMBURGER & MORO), wenn auch nicht immer geglückt, woran die angewendete Technik Schuld tragen mag. — In jüngster Zeit fand BAUER, daß im Serum von Kindern, die einmal 8—16 ccm Diphtherieheilserum erhalten haben, konstant Agglutinine für Pferdeerythrocyten auftreten, welche sich mikroskopisch noch bei 200-facher Verdünnung nachweisen lassen; sie erscheinen am 6. Tage, erreichen am 12. bis 14. das Maximum und verschwinden bisweilen erst nach längerer Zeit. Nach wiederholten Seruminjektionen tritt die Agglutininproduktion schon am 3. Tage ein und weist einen höheren Titer auf. BAUER schlägt vor, die Reaktion zur Diagnose von anaphylaktischen Zuständen zu verwenden z. B. zur Entscheidung der Frage, ob ein Exanthem (Urticaria) wirklich auf Serum beruht oder nicht. Kaninchen, die man mit Hühnereiweiß oder Menschenmilch behandelt, bilden Hämagglutinine für die Erythrocyten der korrespondierenden Species; doch ist es nicht möglich, die Artspezifität der Eiweißüberempfindlichkeit mit der Probe zu entscheiden, selbst bei quantitativem Vorgehen, da auch verwandte Erythrocyten verklumpt werden.

Nach FRANCIONI u. a. ist der Komplementgehalt des Serums während der ganzen Dauer der Serumkrankheit vermindert, nach F. BAUER nur im Beginne.

Manche Kliniker verwenden als Prophylaktika gegen die Serumkrankheit Erstinjizierter Calciumsalze (NETTER, GEWIN, BLIGH), andere wie SCHIPPERS und WENTZEL hatten damit gänzlich negative Resultate; WALLACE sah Serumsymptome nach Verabreichung von Nebennierenextrakt verblüffend rasch verschwinden.

Analoga zu der Serumkrankheit des Menschen nach Erstinjektionen hat man auch bei Tieren mehrfach beobachtet. Nach H. LÉMAIRE verlieren Kaninchen 7—12 Tage nach der Injektion artfremden Serums, also in der Zeit, wo in ihrem Blut Präzipitine auftreten, 100—200 g Gewicht. BECLÈRE, CHAMBON & MÉNARD injizierten 7 Kälber mit 10 ccm Pferdeserum pro 1 kg Körpergewicht; 4 Tiere zeigten typische Serumkrankheit (Exantheme, Gelenkschmerzen), die nach 4 Tagen eintrat und 2—3 Tage dauerte. ARONSON & PIORKOWSKI sahen bei Pferden nach artfremdem Serum allgemeine Papeleruption auftreten; auch JELLINEK (zit. nach BIEDL & KRAUS) machte analoge Wahrnehmungen an Pferden. MANWARING sensibilisierte Hunde durch 1—2 ccm Pferdeserum pro Kilogramm subkutan; ein Teil derselben starb etwa 2 Wochen nach der ersten Einspritzung spontan an Abmagerung, Enteritis und Pneumonie, woraus MANWARING schließt, daß die Tiere um diese Zeit einen Zustand durchmachen, in welchem sie für interkurrente Infektionen besonders empfänglich sind. — EHRLICH & MORGENROTH, MORESCHI geben an, daß 10—12 Tage nach der Einspritzung größerer Serumquantitäten bei Kaninchen Komplementschwund eintritt und eine ganz ähnliche Beobachtung machte NADEJDE an Meerschweinchen.

b) Injiziert man einem Menschen ein zweites Mal Pferdeserum, und liegt zwischen beiden Injektionen ein Intervall von mindestens 10—14 Tagen, so entspricht diese Anordnung völlig dem Typus des aktiv anaphylaktischen Experimentes. Selbstverständlich ist demnach die intravenöse und intraspinale Reinjektion gefährlicher als die subkutane, große Dosen lösen schwerere Symptome aus als kleine, pasteurisierte (vielleicht auch abgelagerte) Sera wirken schwächer als frische (BUJWID, BESREDKA, SPRONK, FEIN).

Je nach der Länge des Intervalles kann die Reaktion einen verschiedenen Charakter aufweisen.

1) Beträgt das Intervall zwischen der ersten und zweiten Injektion ca. 10—40 Tage, so hat die letztere eine „sofortige" Reaktion zur Folge (v. PIRQUET & SCHICK). Sie beruht darauf, daß das reinjizierte Antigen im Organismus noch auf erhebliche Mengen Antikörper stößt, die ihre Entstehung der ersten Einspritzung verdanken.

Da die Injektionen meist subkutan ausgeführt werden, so hat diese sofortige Reaktion beim Menschen nur selten den Charakter des Shocks (vgl. S. 977); meist kommt es zu einer etwas protrahierteren Erkrankung, die indes viel kürzer dauert als die Serumkrankheit der Erstinjizierten (1—2 Tage). Es erfolgt ein

hoher und rascher Anstieg der Körpertemperatur, an den Lidern und Lippen treten Oedeme auf und an der Haut zeigt sich ein ausgebreitetes Exanthem, welches meist die Beschaffenheit einer stark juckenden Urticaria darbietet, jedoch innerhalb 24 Stunden sein Aussehen mehrfach wechseln, masernähnlich oder erythemartig werden kann. Die Injektionsstelle schwillt sehr rasch unter Schmerzen an (spezifisches Oedem nach v. Pirquet & Schick); die Schwellung erreicht nach 24 Stunden ihr Maximum und geht dann unter Nachlassen der Schmerzen wieder zurück.

2) Ueberschreitet das Intervall 6 Monate, so sind nicht mehr genügende Mengen von Antikörpern vorhanden, um eine sofortige Reaktion auszulösen; der menschliche Organismus zeigt aber seine Allergie dadurch, daß er auf den erneuten Antigenreiz mit einer rascheren und intensiveren Produktion von Antikörpern antwortet. Dementsprechend ist die Inkubation der Serumkrankheit kürzer als bei Erstinjizierten (2—3 Tage), die Symptome intensiver und der ganze Prozeß wickelt sich meist innerhalb eines einzigen Tages ab: beschleunigte Reaktion nach v. Pirquet & Schick.

3) Bewegt sich das Intervall zwischen $1^{1}/_{2}$ und 6 Monaten, so kann die Menge des disponiblen Antikörpers groß genug sein, um eine sofortige Reaktion hervorzurufen; sie ist aber unter Umständen zu klein, um die gesamte Quantität des reinjizierten Antigens abzusättigen und es tritt daher außerdem noch eine beschleunigte Reaktion auf: es ist das die Doppelreaktion nach v. Pirquet & Schick.

Diese verschiedenen Formen sind jedoch nicht streng voneinander geschieden, so daß z. B. eine bloß beschleunigte Reaktion schon nach einem Intervall von 3 Monaten, und umgekehrt eine sofortige auch nach mehreren Jahren beobachtet werden kann (v. Pirquet & Schick, Currie, Marfan u. a.).

Um die Gefahren wiederholter Seruminjektionen zu vermeiden, hat schon Doerr erwogen, ob man nicht verschiedene Heilsera von verschiedenen Tieren gewinnen könnte. Ascoli empfiehlt für prophylaktische Injektionen gegen Diphtherie antitoxische Hammelsera, für therapeutische hochwertige Pferdesera (anallergische Sera). — Besredka, später auch Neufeld, Doerr, Friedberger u. a. machten den Vorschlag, besonders in solchen Fällen, wo intravenöse oder intraspinale Reinjektionen unbedingt notwendig werden und böse Folgen wegen des zeitlichen Abstandes von einer vorhergegangenen Pferdeserumeinspritzung zu befürchten stehen, zunächst eine kleine Dosis Serum subkutan oder intramuskulär zur Absättigung des Reaktionskörpers, also zur Erzeugung von Antianaphylaxie zu geben; nach Lissowskaja, Rosanow wäre diese prophylaktische Injektion mit 0,05 ccm pro Kilogramm Körpergewicht zu bemessen und dürfte die eigentliche Heildosis nicht früher als nach zwei Stunden nachinjiziert werden. Die prophylaktische Dosis soll nach Rosanow. Gaussel u. a. keine Erscheinungen erzeugen und die Folgen der Heildosis völlig verhindern oder doch bedeutend abschwächen, was aber mit den Erfahrungen von Netter, Grysez & Dupuich im Widerspruch steht (s. S. 1083), durch welche insbesondere die Ungefährlichkeit der prophylaktischen Injektion wenigstens für bestimmte Fälle in Frage gestellt wird. Noch bedenklicher müßte es sein, die prophylaktische Injektion in dem von Rosanow verlangten Ausmaß (0,4—2,0 ccm) intravenös vorzunehmen und die Heildosis 10 Minuten später nachfolgen zu lassen; wenn auch Rosanow an seinem Material keine bedenklichen Zufälle sah, so könnten sie doch bei gewissen Individuen, wie die Fälle von Netter, Grysez & Dupuich zeigen, eintreten. Das Verlangen von Netter erscheint daher berechtigt, die prophylaktische Seruminjektion vorsichtiger zu dosieren, besonders wenn sie direkt in die Venen ausgeführt wird. In letzterem Falle wäre es übrigens gar nicht nötig, die prophylaktische von der Heildosis durch ein längeres Intervall zu trennen, vielmehr könnte man die gesamte Serummenge zwar intravenös, aber fraktioniert und zunächst in sehr kleinen Dosen injizieren (Doerr, Friedberger). Da die Antianaphylaxie sehr rasch eintritt, können die einzelnen Portionen ziemlich schnell aufeinander folgen und es müßte daher auch möglich sein, das Fraktionieren durch ein langsames Tempo der Injektion zu ersetzen (Doerr). Friedberger & Mita haben in der Tat experimentell gezeigt, daß aktiv sensibilisierte Meerschweinchen 10-fache Multipla der letalen Antigendosis vertragen, wenn man dieselben nicht innerhalb weniger Sekunden, sondern innerhalb von 50—60 Minuten intravenös einspritzt; die Autoren betonen, daß die günstige Wirkung der verlangsamten Injektionsgeschwindigkeit auch dadurch unterstützt wird, daß bekanntermaßen zur Neutralisation einer gegebenen Menge Antikörper weniger Antigen bei fraktioniertem Zusatz ausreicht. Sie konstruierten einen Apparat für intra-

venöse Seruminjektionen beim Menschen, der eben auf das Prinzip aufgebaut ist, daß das Serum zwar fortlaufend, aber immer nur in Spuren in die Zirkulation gelangt. Praktische Erfahrungen stehen noch aus. — Die Versuche, die Heilsera ohne Schädigung ihrer wirksamen Komponente durch Zusatz von NaOH (Moruzzi & Repaci) oder HCl (Carnot & Sclavu) ungefährlich, „anallergisch" zu machen, mit anderen Worten des Anaphylaktogens bei Konservierung des Antikörpers zu berauben, sind experimentell nicht sicher begründet, am Menschen auch kaum anwendbar. Ebensowenig können die Folgen von Reinjektionen durch Pasteurisieren der Sera oder durch Ausfällen der Antitoxine mit Ammonsulfat (Heilserum nach Gibson, vgl. Park & Throne, Rosenau & Anderson) abgewendet werden. — Pharmakologische Antidota des Shocks wie Atropin (Auer), Chloralhydrat (Banzhaf & Famulener), Chlorbaryum sind im Tierexperiment erst in Dosen wirksam, die eine Verwendung beim Menschen ausschließen. Belin empfiehlt die intravenöse präventive Injektion von Tallianine, einem ozonisierten Terpen, oder die interne Vorbehandlung resp. Therapie mit $CaCl_2$; er stützt sich auf Tierversuche, die bei einer Nachprüfung nicht bestätigt werden konnten.

c) In vereinzelten Fällen trifft man auch Individuen, welche auf die parenterale Zufuhr von Pferdeserum sofort — ohne Inkubation — mit schweren Erscheinungen reagieren, ohne daß eine **parenterale** Sensibilisierung vorausgegangen wäre (Bokay, Allard, Gottstein, Langerhans, Neuwelt, Besche, Willey u. v. a.).

Da die anaphylaktischen Symptome in unmittelbarem Anschluß an die Antigenzufuhr auftreten, so kann der Mechanismus, der nach v. Pirquet der typischen Serumkrankheit Erstinjizierter zugrunde liegt, hier keine Geltung haben. Es existieren aber für solche Fälle andere Erklärungsmöglichkeiten. Zunächst könnte man an eine angeborene, konstitutionelle Allergie denken, die auf einem besonders hohen Gehalt des Blutes an Normalambozeptoren für Pferdeeiweiß beruhen müßte (Allard, C. Bruck). Zweitens müssen wir es nach den experimentellen Erfahrungen über alimentäre und perkutane Sensibilisierung namentlich bei jugendlichen Individuen zulassen, daß eine Aufnahme von unverändertem Eiweißantigen durch die Haut oder den Verdauungstrakt in irgendeiner Lebensperiode stattgefunden hat, die zur Bildung von Reaktionskörpern und damit zur Entstehung der Allergie führte (Doerr, Scheller). Auf diese letzte Kombination würden die Berichte von Rosenthal über die Häufigkeit der Serumkrankheit bei den mit Pferdemilch aufgezogenen Tartarenkindern hinweisen. Drittens könnte die Empfindlichkeit auf einer besonderen nervösen Veranlagung des Individuums, auf einer Labilität nervöser Systeme (Wolff-Eisner, Eppinger) beruhen. Endlich kann auch die Beschaffenheit des Serums eine Rolle spielen, da nach Bokay sofortige Reaktionen Erstinjizierter nach manchen Serumproben besonders häufig konstatiert werden; vielleicht sind frische Sera mehr zu fürchten als abgelagerte.

II. Von ähnlichen Standpunkten sind auch die „Eiweißidiosynkrasien" zu beurteilen, die sich nur insofern von den eben angeführten Beobachtungen unterscheiden, als bei ihnen die orale Einverleibung von Eiweißantigenen von Krankheitserscheinungen gefolgt ist. Da es im Tierexperiment gelingt, nicht nur vom Darmkanal aus zu sensibilisieren, sondern auch Shock auszulösen und Antianaphylaxie zu erzeugen (Richet, Besredka, Nobécourt u. a.), so sind auch solche Fälle ihres rätselhaften Charakters zum Teil entkleidet. Sie sind auf enterale oder perkutane Sensibilisierung zurückzuführen, vielleicht auch auf konstitutionelle Ursachen, unter denen namentlich eine abnorme Durchlässigkeit der Darmwand, Vorhandensein von Normalambozeptoren, neuropathische Veranlagung eine Rolle spielen dürfte; für konstitutionelle Momente sprechen die Beobachtungen von Finizio über Kuhmilchidiosynkrasien bei Zwillingen.

Eine enterale Sensibilisierung scheint in dem Falle von Schönherr vorzuliegen, ebenso in einer Selbstbeobachtung von Doerr, wo die Allergie nach einer Kur mit rohen Hühnereiern auftrat; ferner dürfte ein Eindringen von

Antigen in die Blutbahn wohl für die Kuhmilchidiosynkrasie der Säuglinge als häufigstes ätiologisches Moment in Betracht kommen.

In der Literatur findet man kasuistische Mitteilungen über Allergien gegen den Genuß von Hühnereiereiweiß (Horwitz, Schofield, Landmann, Moro, Schönherr, Kanrasaki, Gruber & Horiuchi), von Schweinefleisch (Doerr, Bruck), von Kuhmilch (Wernstedt, Finizo), endlich von Hummern, Krebsen, Fischen und Austern, in denen ebenfalls das spezifische Eiweiß die pathogene Substanz darstellen soll. Der Nachweis von Antikörpern gelang Bruck durch passive Uebertragung auf das Meerschweinchen in einem Falle von Schweinefleischidiosynkrasie und Kanrasaki bei einem 5-jährigen Knaben, der beim Waschen des Kopfhaares mit Eiklar eine Conjunctivitis, nach dem Trinken von 30-proz. Eiereiweißwasser Urticaria und Dyspnoë bekam und auf die Kutan- und Conjunctivalprobe mit Eiereiweiß positiv und spezifisch reagierte. Finizio fand bei zwei Brüderpaaren (Säuglingen), die gegen Kuhmilch anaphylaktisch waren, Präzipitine im Serum.

Eiweißidiosynkrasien können einen so hohen Grad erreichen, daß das bloße Aufbringen von Antigenspuren auf die Haut oder Respirationsschleimhaut augenblicklich zu heftiger Reaktion führt. Besche wurde bei bloßem Aufenthalt in einem Pferdestalle (nicht aber in einem Kuhstalle) oder bei längerem Fahren in einem pferdebespannten Wagen von Dyspnoë und Asthma befallen, offenbar weil die in den abgelösten Epithelschuppen und schweißimprägnierten Haaren der Pferde enthaltenen Eiweißspuren mit der Atmung auf die Schleimhäute gelangten. Eine Injektion von 2 ccm Pferdeserum rief nach 5 Minuten Asthma, Temperaturabnahme, Husten hervor, die sich in 1 Stunde völlig verloren, und der Patient war dann 3 Monate hindurch insofern antianaphylaktisch, als er während dieser Zeit die Pferdeausdünstung ohne Schaden vertrug. Weichardt berichtet über einen Fall von hochgradiger Ueberempfindlichkeit gegen das Aufriechen von Wittepepton, über einen solchen gegen die Riechstoffe der Tuberkelbacillen, und die Zoologen kennen eine Hautkrankheit, die sich bei länger dauernder Beschäftigung mit Ascariden entwickelt und bei jeder Berührung derselben wiedererscheint.

Die Behandlung der Eiweißidiosynkrasien kann, wenn sie nicht allzu hochgradig sind, in systematischer Zufuhr des Antigens zwecks Erzielung einer Antianaphylaxie bestehen. So brachte Schofield eine starke Idiosynkrasie gegen Eiereiweiß bei einem 13-jährigen Knaben nach mehrmonatlicher Behandlung zum Schwinden, indem er anfänglich Pillen mit ($^1/_{10000}$) Eiweiß und Calciumlaktat nehmen ließ und die Dosis ganz allmählich steigerte, bis Toleranz eintrat.

III. Auf einer spezifischen Eiweißanaphylaxie beruht ferner das Heufieber. Nach Moro nahm schon Elliotson (1831) an, daß die Pollen des gemeinen Ruchgrases (Athoxanthum odoratum) die Ursache dieser Krankheit seien; doch haben erst die neueren Untersuchungen von Weichardt, Dunbar, Wolff-Eisner dieses Thema geklärt und gezeigt, daß das Polleneiweiß ein Antigen darstellt, welches im Körper die Bildung eines Antikörpers veranlaßt. Das Zusammentreffen des letzteren mit neu eingeatmetem Pollenantigen löst die Erscheinungen aus, welche in vielfacher Beziehung an anaphylaktische Symptome erinnern (Asthma, Niesen, Pruritus, Urticaria, Dyspnoë). Da das Heufieber erst im 5. Lebensjahre auftritt, so hält es Moro für eine erworbene Anaphylaxie, deren Zustandekommen vielleicht durch eine exzeptionelle Veranlagung der Respirationsschleimhaut unterstützt wird. — Sicher gibt es verschiedene Arten von Heufieber, da manche Personen in Europa verschont bleiben, während sie in tropischer Vegetation sofort befallen werden (Coryza spasmodica, Rosenschnupfen nach Mense und eigenen Beobachtungen).

IV. Ob die alimentären Idiosynkrasien gegen Nahrungsmittel, die kein Eiweiß enthalten, oder die Idiosynkrasien gegen chemisch definierte Stoffe auf Anaphylaxie beruhen, ist zum mindesten fraglich, ja nach den experimentellen Erfahrungen direkt unwahrscheinlich (vgl. S. 954). Die Idiosynkrasie gegen Erdbeeren ist nach Volk sicher anderen Ursprunges.

V. Ueber Eklampsie siehe S. 996 und

VI. über sympathische Ophthalmie S. 993.

VII. Nach der Punktion, der Inzision oder Ruptur von Echinokokkencysten erfolgt häufig ein Shock, den Chauffard, Boidin & Laroche, Dévé, Finzi als anaphylaktischen auffassen. Wenn man annimmt, daß der Cysteninhalt ein spezifisches Parasiteneiweiß enthält, so wäre es möglich, daß dieses durch die Cystenwand diffundiert und den Wirtskörper überempfindlich macht, indem es einen spezifischen Reaktionskörper erzeugt. Tritt bei der Operation Cysteninhalt in die Bauchhöhle, so wäre die Bedingung zur Auslösung eines Shocks (nach der Art der intraperitonealen Reinjektion) vorhanden.

Es ist aber recht fraglich, ob im Cysteninhalt ein spezifisches Echinokokkeneiweiß vorkommt. Das Serum von Parasitenträgern sowie das Serum von mit Cystenflüssigkeit immunisierten Kaninchen enthält keine Präzipitine (Joest, Graetz): eine gelegentliche Ausflockung von Cystenflüssigkeit durch das Serum Echinokokkenkranker (Fleig & Lisbonne) ist nicht verwertbar, da solche Niederschläge auch mit dem Serum Gesunder oder andersartig Erkrankter erhalten werden (Weinberg). Die (diagnostisch brauchbare) Komplementablenkung, welche das Serum von Parasitenträgern (Weinberg) oder experimentell immunisierten Kaninchen (Ghedini, Graetz, Rosello) mit Cysteninhalt gibt, ist kein Beweis für die Existenz von spezifischem Parasiteneiweiß, da man den Cysteninhalt auch durch alkoholische Extrakte aus demselben (Lipoide) ersetzen kann (Kurt Meyer), und da sogar das Leucin und Tyrosin, die in der Cystenflüssigkeit vorhanden sind, beim Kaninchen die komplementfixierenden Fähigkeiten des Serums steigern (Graetz, Busson).

Dementsprechend ist es bisher auch nicht einwandsfrei gelungen, normale Meerschweinchen durch das Serum von Parasitenträgern passiv anaphylaktisch gegen Cystenflüssigkeit zu machen. Die Versuchsergebnisse waren entweder ganz negativ (Graetz, Chauffard, Boidin & Laroche) oder inkonstant und nicht beweiskräftig, da auch die Kontrolltiere auf die Injektion gleicher Volumina Cysteninhalt mit Krankheitserscheinungen reagierten.

Die Angaben, daß es gelingt, Meerschweinchen mit manchen Proben von Cystenflüssigkeit aktiv zu sensibilisieren und durch die Reinjektion des gleichen Materials anaphylaktische Symptome hervorzurufen (Chauffard, Boidin & Laroche, Ghedini & Zamorani), haben durch die gründliche Arbeit von Graetz eine Bestätigung und Aufklärung erfahren. In solchen Fällen handelt es sich nicht um spezifisches Parasiteneiweiß, sondern um das Eiweiß des Trägers, welches von außen in die Cyste diffundiert; daher erhält man positive Resultate auch nur dann, wenn man zur Vorbehandlung und Reinjektion Cystenflüssigkeiten derselben Wirtspecies, nicht aber verschiedener Träger (Mensch und Rind z. B.) verwendet.

Daß eine Anaphylaxie gegen das spezifische Eiweiß von Entozoen möglich ist, scheinen Beobachtungen und Versuche von Mello zu lehren. Er präparierte Meerschweinchen passiv mit 1—2 ccm Serum von Pferden, die an Ascariden litten, und prüfte nach 24—48 Stunden mit 0,2—0,3 ccm eines wässerigen Ascaridenextraktes; die Tiere starben sofort oder protrahiert, oder zeigten wenigstens anaphylaktische Symptome. Ebenso gelang die Uebertragung der Reaktionskörper von Pferden, die an Taenia mamillaena litten, auf normale Meerschweinchen. Aktive Anaphylaxie ließ sich bei dem gleichen Versuchstier mit resp. gegen wässerige Extrakte aus Ascariden, mit dem Succus perientericus

dieser Würmer und mit der Cystenflüssigkeit von Cysticercus tenuicollis leicht erzielen.

VIII. Von großer Bedeutung sind die Bestrebungen, die Symptomatologie der Infektionskrankheiten, das Inkubationsstadium, das Fieber, die Exantheme, den kritischen Temperaturabfall als anaphylaktische Phänomene zu deuten.

Schon v. Pirquet wies darauf hin, daß zahlreiche Infektionen des Menschen z. B. die Blattern, Masern, Varicellen, Keuchhusten u. a. m. eine Inkubation von 8—12 Tagen besitzen, und daß dieselbe Latenzperiode nicht nur bei der Kuhpockenimpfung, sondern auch bei der Serumkrankheit der Erstinjizierten besteht. Da es sich in letzterem Falle um eine nicht vermehrungsfähige Substanz handelt, lehnte v. Pirquet die bisherige Vorstellung ab, daß die Inkubation jenes Intervall sei, während dessen sich die Infektionskeime soweit vermehren, bis ihre Zahl ausreicht, um Symptome zu erzeugen, bis also die Reizschwelle gewissermaßen überschritten ist, vielmehr falle es auf, daß der Beginn der Krankheit bei der Infektion wie bei der Serumkrankheit mit dem Auftreten größerer Antikörpermassen nach einmaliger Antigenzufuhr koinzidiert und auch dem Zeitraum entspricht, nach welchem aktiv präparierte Meerschweinchen anaphylaktisch werden. Er führte daher den Ausbruch der Krankheitssymptome auf die Aktion der Antikörper zurück, die mit den Antigenresten unter Giftbildung reagieren oder die im Blute zirkulierenden belebten Keime agglutinieren, wodurch ein Steckenbleiben der Agglomerate in engeren Kapillargebieten, besonders der Haut veranlaßt und disseminierte Krankheitsherde (Variolaeruption) hervorgerufen werden.

v. Pirquet betonte ferner die Aehnlichkeit der Serumexantheme mit den infektiösen, das Auftreten von Fieber nach der gesetzmäßigen Latenzperiode und mit beginnender Antikörperproduktion und das veränderte Verhalten von spezifisch vorbehandelten oder vorerkrankten Individuen, welche nicht nur auf die zweite Injektion von Pferdeserum, sondern auch auf wiederholte Infektionen (Variola, Vaccine) sofort oder doch beschleunigt, hyperergisch und qualitativ geändert reagieren.

Aehnliche Ansichten vertrat Wolff-Eisner hinsichtlich der Inkubation beim Typhus; nur ließ er in Konsequenz seiner Theorie das Krankheitsgift durch Lyse der Bakterienzellen freiwerden, statt die Genese der Symptome durch die bloße Antigenantikörperreaktion oder die Entstehung neuer Gifte (v. Pirquet) zu begründen. v. Pirquet hat später auch bei anderen Infektionen (Tuberkulose, Rotz, Aktinomykose, Lepra, Syphilis, Hyphomycetenerkrankungen, Sporotrichose, Diphtherie, Scharlach) Analogien mit den Erscheinungen der Ueberempfindlichkeit gefunden und zusammengestellt.

Friedberger ist auf dem von v. Pirquet eingeschlagenen Wege weiter fortgeschritten und versuchte die Relation zwischen Eiweißallergie und Infektionskrankheit noch enger zu gestalten.

Die Vorstellungen, welche Friedberger[18] über das Wesen der Infektionskrankheiten entwickelt hat, stehen im engsten Zusammenhange mit seiner bereits mehrfach erörterten Theorie über den Mechanismus der Anaphylaxie. Diese gipfelt bekanntlich darin, daß alle anaphylaktischen Phänomene auf der Wirkung eines einheitlichen Giftes, des „Anaphylatoxins", beruhen, und daß sich dieses Gift durch eine parenterale Verdauung der verschiedensten Antigene mit Hilfe

von Komplement und Antikörper bildet; das im Organismus entstehende hypothetische Anaphylatoxin soll mit jenem vitro-Gift identisch sein, das sich aus Normalserum und verschiedenen Eiweißsubstraten darstellen läßt. Da nun eine Bakterienanaphylaxie tatsächlich existiert, und da das erwähnte vitro-Gift auch aus Bakterien und Normalserum gewonnen werden kann, so folgert Friedberger weiter, daß die Infektionskrankheiten nichts anderes seien als Anaphylatoxinvergiftungen. Auch bei der natürlichen Infektion sind artfremde Proteine in Form von Parasiten in den Geweben, mithin parenteral vorhanden, und ihr Abbau muß genau wie im anaphylaktischen Experiment zur Entstehung von Anaphylatoxin führen; der ganze Unterschied zwischen Anaphylaxie und Infektion beschränkt sich darauf, daß das artfremde Eiweiß bei letzterer in Gestalt der Erregerelemente organisiert und proliferationsfähig ist, und daß die parenterale Eiweißzufuhr durch die Bakterienvermehrung ganz allmählich erfolgt, so daß auch die jeweils gebildeten Anaphylatoxinmengen nur minimale sein können. Mit der Giftbildung geht außerdem noch ein zweiter, physiologisch entgegengesetzt wirkender Prozeß Hand in Hand: die Entgiftung durch weitere Aufspaltung des Anaphylatoxins zu atoxischen Bausteinen. Die Anaphylaxie könne man daher, da prinzipielle Unterschiede zwischen pflanzlichem und tierischem Eiweiß nicht existieren, als „eine extreme und akute Form der Infektion, die Infektion als eine milde und protrahierte Form der Anaphylaxie“ definieren.

Die Beteiligung besonderer spezifischer Endotoxine an der Pathogenese der Infektionskrankheiten hält Friedberger für unbewiesen und überflüssig. Er bezweifelt die primäre Giftigkeit der Bakterienproteine; toxische Effekte nach einer ersten Bakterieninjektion sind nach seiner Meinung nur Folgen einer Anaphylatoxinbildung durch Normalambozeptoren und Komplement.

Das bei den verschiedenen Infektionskrankheiten so stark differierende Krankheitsbild spricht nach Friedberger nicht gegen die Erklärung durch eine Vergiftung mit einem einheitlichen Anaphylatoxin. Eine genauere Betrachtung ergibt, daß trotz der scheinbaren Mannigfaltigkeit bei allen Infektionen dieselben Kardinalsymptome vorhanden sind, das Fieber, die entzündlichen Gewebsveränderungen und die toxischen Einwirkungen auf das Zentralnervensystem, und daß nur die Art und Weise, wie diese Komponenten sich abstufen und gruppieren, die zahlreichen Varianten und Verlaufsarten involviert. Gerade diese Kardinalsymptome seien es aber, die man durch kleine Eiweißmengen beim anaphylaktischen Tier oder durch kleine Dosen Anaphylatoxin beim normalen hervorrufen kann.

Friedberger verweist darauf, daß es ihm in Gemeinschaft mit Mita gelang, die verschiedenen Fiebertypen der Infektionskrankheiten an aktiv präparierten Meerschweinchen durch entsprechend distanzierte und richtig bemessene Dosen eines amorphen Eiweißantigens zu imitieren und „Eiweißkrankheiten“ hervorzurufen, welche staffelförmigen Temperaturanstieg, konstantes, remittierendes oder intermittierendes Fieber, lytischen oder kritischen Temperaturabfall etc. je nach den willkürlich gewählten Intervallen und quantitativen Verhältnissen aufwiesen. Daß die Lokalisation der entzündlichen Veränderungen bei Infektionen lediglich durch den Ort bedingt wird, an welchem das

Antigen (die Bakterien) angehäuft ist, soll daraus hervorgehen, daß man durch Inhalation von verspraytem Pferdeserum bei aktiv sensibilisierten Meerschweinchen pneumonische Veränderungen herbeizuführen imstande ist.

Der verschiedene Verlauf der Infektionskrankheiten würde daher nach Friedberger nur davon abhängen, in welchem Organ die Bakterien lokalisiert sind, welche Vermehrungsfähigkeit der betreffende Erreger besitzt, und in welchem Grade ihm die Fähigkeit zukommt, Antikörper zu produzieren, indem das Wechselspiel dieser Faktoren den zeitlichen und quantitativen Ablauf der Anaphylatoxinbildung und den Angriffspunkt des entstandenen Giftes in der mannigfachsten Weise beeinflußt. Der kritische Temperaturabfall wird von Friedberger in Analogie zu dem Pfeifferschen Temperatursturz des anaphylaktischen Shocks gesetzt und so gedeutet, daß durch wiederholte Zufuhr kleiner Dosen Bakterieneiweiß oder durch einmalige Entstehung größerer Mengen der Antikörper aufgebraucht wird; es kommt daher zum Shock (Krise) und zum Temperaturabfall, gleichzeitig aber auch zur Antianaphylaxie, indem der Organismus unfähig ist, auf neue Antigenquantitäten wegen totalen Verbrauches des Antikörpers irgendwie zu reagieren. Das Fieber erreicht damit sein Ende. Temporäre Antianaphylaxie kann auch bei progredienter Krankheit eintreten und in Form von Schwankungen (Remissionen und Intermissionen) im Bilde der Fieberkurve zum Ausdruck kommen.

Neufeld & Haendel schlossen sich Friedberger an, weil sie im Serum von Pneumonikern während oder nach der Krise das Vorhandensein von Antikörpern experimentell nachwiesen. Seligmann konnte diese Behauptungen nicht bestätigen, er fand keinen Unterschied des Antikörpergehaltes in der vor- und nachkritischen Periode und im Serum von Pneumonikern weder anaphylaktischen Reaktionskörper noch fertiges Anaphylatoxin. Nach Friedberger sind indes die Versuche von Seligmann technisch mangelhaft. Auch in neueren Experimenten gewinnt Neufeld (mit Dold) die Ueberzeugung, daß die Bildung des „Anaphylatoxins“ aus Bakterien einen wesentlichen Fortschritt für die Erklärung der Infektionsvorgänge bedeute, da sie uns lehre, daß aus der Wechselwirkung von Bakterien und Serumstoffen (Antikörper, Lipoide, Komplement) Gifte entstehen, die nicht spezifisch und nicht antigen zu sein scheinen und auf die vermutlich ein großer Teil der bei allen schweren Infektionen zu beobachtenden Allgemeinerscheinungen zu beziehen ist. Neufeld & Dold anerkennen jedoch nebenbei auch die echten Toxine und die Endotoxine, die durch Bakteriolyse frei werden, als reale und spezifische Krankheitsfaktoren. Da die Bakteriolyse die Entstehung von Anaphylatoxin in vitro verhindert, so sieht Dold in derselben eine Schutzeinrichtung; bei Bakterienarten, welche nur in mäßigem Grade der Bakteriolyse unterliegen, können Endotoxin- und Anaphylatoxinwirkungen kooperieren, so daß es im Einzelfalle schwer zu entscheiden ist, ob die eine oder die andere im Vordergrund steht. Ebenso wird die Anaphylatoxinproduktion durch die Phagocytose gehemmt und Dold findet darin die Erklärung, daß die fast vollständig intracellulär liegenden Leprabacillen trotz ihres massenhaften Vorhandenseins im infizierten Organismus nur geringe Allgemeinerscheinungen hervorrufen, während die frei in den Säften liegenden und zirkulierenden Septikämieerreger, bei denen Phagocytose und Bakteriolyse nur eine ganz minimale Ausdehnung gewinnen, die schwersten Intoxikationssymptome erzeugen.

R. Pfeiffer & Bessau stehen auf einem anderen Standpunkt. Sie unterscheiden neben den echten Toxinen die Endotoxine und das Anaphylatoxin. Die Mehrzahl der Erscheinungen bei den akuten Infektionskrankheiten sind nach ihrer Ansicht durch die (präformierten) Endotoxine bedingt, welche spezifische Antikörper zu produzieren vermögen. Die Entgiftung der Antitoxine im immunen Organismus erfolgt durch fermentativen Abbau zu ungiftigen Spaltprodukten, wobei sich außer dem Antikörper (dem bakteriolytischen Ambozeptor) auch eine Komponente des tierischen Organismus, das Komplement, beteiligt.

Das anaphylaktische Gift soll nach Bessau nur bei den Masern eine Rolle spielen, da hier ein Zustand beobachtet wird, der an Antianaphylaxie erinnert; bei masernkranken Kindern versagt nämlich die Kutanprobe mit Tuberkulin, auch wenn sie vor und nach dem Exanthem positiv ausfällt, und bei geimpften ist die Revaccination nicht von der gewöhnlichen hyperergischen Reaktion begleitet.

Friedberger nimmt an, daß die Anaphylatoxine wieder zu atoxischen Spaltprodukten abgebaut werden, und zwar durch Ambozeptor-Komplementwirkung. Diese Entgiftung soll bei hinreichenden Mengen von Antikörpern besonders rasch erfolgen; daher verringert nach Friedberger ein Ueberschuß von Antieiweißserum im Reagenzglase die Ausbeute an Anaphylatoxin, und aus diesem Grunde zeigen vorbehandelte Tiere eine Immunität, eine erhöhte Resistenz gegen Bakterieneiweiß, weil sie Anaphylatoxin zwar bilden, aber auch schnell wieder zerstören, so daß es nur zu einer protrahierten Vergiftung, nicht aber zu einer Anhäufung akut tödlicher Giftdosen im Körper kommt. Aehnliche Anschauungen vertreten Neufeld & Dold, R. Pfeiffer & Bessau nur teilweise mit dem im Vorhergehenden auseinandergesetzten Unterschied, daß der entgiftende Abbau außer den Anaphylatoxinen auch die primär giftigen Endotoxine betrifft. Da der Bakterienantikörper die Giftproduktion zwar nicht verhütet, die Giftzerstörung aber beschleunigt, so soll sich auf diese Weise auch die Heilkraft antibakterieller Sera erklären (R. Pfeiffer), die viele Autoren für kontraindiziert hielten, weil sie Endotoxine frei machen (Wolff-Eisner). Dazu ist zu bemerken, daß das Anaphylatoxin nicht antigen ist nach den übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen zahlreicher Arbeiten, weshalb es auch nicht ohne weiteres klar wird, wie es durch Ambozeptor-Komplement angegriffen und weiter aufgesplittert werden kann. Ferner kennen wir eine Immunität gegen gewisse Bakterien (Milzbrand), bei welcher es zu einer lebhaften Vermehrung eingeführter Erreger kommen kann; Krankheitserscheinungen bleiben aus, trotzdem Ambozeptoren oder anaphylaktische Reaktionskörper unbekannt sind.

Auch Vaughan und seine Mitarbeiter betrachten das Fieber bei Infektionskrankheiten als ein Resultat einer parenteralen Eiweißverdauung. Diese soll entweder durch rasch entstehende, im Blut kreisende und wirkende unspezifische oder durch spezifische Enzyme bewerkstelligt werden, die sich viel langsamer bilden und zwar nur in den fixen Zellen, dort seßhaft bleiben und nur in loco den Eiweißabbau durchführen können. Führt man körperfremde Eiweißstoffe ins Blut ein, so verschwinden sie rasch aus der Zirkulation und werden in den Geweben abgelagert, deren Zellen die spezifischen Enzyme produzieren. Da nun diese Produktionsstätten für verschiedene Eiweißantigene verschieden sind, so müssen sich die parenteralen Abbauprodukte, die Ursache der Ueberempfindlichkeitsphänomene, bei den einzelnen Krankheiten in verschiedenen Organen ablagern und pathogen werden; wenn also auch die giftigen Spaltprodukte identisch sind, so kann der Sitz und die Art der pathologischen Veränderung bei diversen Infektionen erheblich differieren. Als Quellen der abnormen Wärmeproduktion betrachtet Vaughan die Tätigkeit der enzymbildenden Zellen, die Spaltung des Eiweißantigens und die Reaktion zwischen den resultierenden Giften und den Körperzellen.

Andere Autoren stellen sich auf einen entgegengesetzten Standpunkt, indem sie entweder in Abrede stellen, daß die Symptome der Infektionskrankheiten durchwegs auf anaphylaktischen Vorgängen beruhen, oder doch die Intervention der von Friedberger beschriebenen Vitro-Gifte (Bakterienanaphylatoxine) bei der Pathogenese der Infektionen gänzlich ablehnen (A. Wassermann, M. Wassermann & Keysser). In letzter Hinsicht hat Weil wichtige Versuche publiziert. Er gewinnt aus Hühnercholerabacillen nach der Friedbergerschen Methodik Anaphylatoxin, also durch Digestion der lebenden oder toten Bakterien mit Normalmeerschweinchenserum, und findet, daß dasselbe nur auf Meerschweinchen bei intravenöser Injektion akut tödlich wirkt, nicht aber auf Kaninchen. Das gleiche Resultat ergaben Experimente mit Pleuraexsudaten, die sich beim Kaninchen nach intrapleuraler Infektion mit Hühnercholerabacillen entwickeln. Nun ist aber gerade das Meerschweinchen gegen die Infektion mit Hühnercholera refraktär, das Kaninchen hochempfindlich, woraus

hervorgeht, daß die Gifte von Friedberger, mögen sie nun in der Eprouvette oder im Körper entstehen, für das Zustandekommen und den Ablauf der Infektion nicht in Betracht zu ziehen sind.

Wenn nun auch zugegeben werden muß, daß die Wirkung derjenigen infektiösen Bakterien, bei welchen der befriedigende Nachweis spezifischer Toxine bisher mißlungen ist, völlig unklar war, und daß die Ansichten, welche v. Pirquet, Friedberger, Vaughan, Schittenhelm, Weichardt u. a. entwickelt haben, uns einen neuen Weg eröffnet haben, um zu einem Verständnis der Inkubation, des Fiebers, der Krise zu gelangen, so muß man andererseits doch im Auge behalten, daß die Prämissen dieser Ansichten nicht den Charakter von Beweisen besitzen. Es ist nicht festgestellt, daß die anaphylaktischen Symptome auf einem parenteralen Eiweißabbau beruhen, ob die anaphylaktische Noxe mit den vitro-Giften identisch ist, ob sich beide aus dem „Antigen“ bilden oder nicht u. v. a. Selbst wenn man Dold, Sachs & Ritz beipflichten wollte, daß es für die Rolle der Anaphylaxie bei den Infektionskrankheiten irrelevant sei, aus welcher Matrix und durch welchen Prozeß die hypothetischen, anaphylaktischen Gifte entstehen, so sind damit die Schwierigkeiten nicht aus dem Wege geräumt. Zahlreiche Krankheitserreger sind gar keine Anaphylaktogene; sie wirken auf das vorbehandelte Tier nicht anders als auf das normale und selbst dort, wo deutliche Differenzen vorhanden sind, sind sie verschwindend im Vergleich zu den Eiweißantigenen höherer Tiere und Pflanzen. Die relativ niedermolekulare Struktur der Bakterienproteine ist die Ursache dieser Erscheinung. Daher wird es fraglich, ob man das Recht hat, den hohen Grad, den die Serumüberempfindlichkeit erreichen kann, zum Ausgangspunkt einer einheitlichen Betrachtungsweise aller Infektionskrankheiten zu machen. Uebrigens sind die Infektionen durchaus nicht so monomorph, wie vielfach ausgeführt wird, oder doch nur für eine oberflächliche Betrachtung. Masern und Scharlach scheinen einander z. B. sicher ähnlich und doch bedingen erstere ein Verschwinden der Allergie gegen Tuberkulin und Vaccine, letzterer nicht.

Literatur

(bis 1. November 1912).

[1] Abderhalden, Mediz. Klinik, **1909**.
[2] — Schutzferm. d. tier. Organismus, Berlin **1912**.
[3] — Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 24 u. 36.
Abderhalden & Kaempf, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 71, H. 5/6, **1911**.
Abderhalden & Kapfberger, Hoppe-Seylers Zeitschr., Bd. 69, **1910**.
[1] Abderhalden & Pincussohn, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 61, Nr. 3, **1909**.
[2] — — ebd., Bd. 62, Nr. 2 u. 3, **1909**.
Abderhalden & Rathmann, ebd., Bd. 71, H. 5/6, **1911**.
Abderhalden & Weichardt, ebd., Bd. 62, **1909**.
[1] Abelous & Bardier, C. r. soc. biol., T. 67, Nr. 27, **1909**.
[2] — — ebd., T. 67, **1909**.
[3] — — ebd., T. 69, Nr. 25, **1910**.
[4] — — ebd., T. 70, Nr. 16, **1911**.
[5] — — ebd., T. 71, p. 62, **1911**.
[6] — — C. r. acad. de scienc., T. 149, p. 142, **1909**.
[7] — — C. r. soc. biol., T. 72, p. 874, **1912**.
[8] — — C. r. acad. de scienc., T. 154, Nr. 13, **1912**.
Achard & Aynaud, C. r. soc. biol., T. 67, Nr. 25, **1909**.
Achard & Feuillé, ebd., T. 70, Nr. 20, 21, 22, **1911**.

[1] Achard & Flandin, C. r. soc. biol., T. 69, Nr. 26, **1910.**
[2] — — ebd., T. 71, Nr. 5, **1911.**
[3] — — ebd., T. 72, Nr. 24, **1912.**
Achard & Frodin, ebd., Nr. 25, **1911.**
Aducco, Arch. ital. biol., Vol. 20, **1894.**
Albrecht, Med. Klinik, **1908**, Nr. 18.
[1] Alexandrescu & Ciuca, C. r. soc. biol., T. 68, Nr. 13, **1910.**
[2] — — ebd., T. 68, Nr. 13, **1910.**
Alhaique, Pathologica, Vol. 4, p. 479, **1912.**
Allard, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 3.
Alphen, Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Orig., Bd. 57, Nr. 3, **1911.**
Amako, Fol. serolog., Vol. 7, H. 4, **1911.**
Amberg, Journ. of exper. med., Vol. 12, Nr. 4, **1910.**
Amberg & Mason Knox, Journ. of pharmacol. and exp. therapeut., **1912**, p. 223.
Amiradžibi, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, **1910.**
[1] Anderson, Journ. of med. research., Vol. 15, **1906.**
[2] — Hyg. Laborat. Bull. Washington, Nr. 30, **1906.**
[3] — Bull. Johns Hopkins. Univ., Vol. 21, July **1910.**
Anderson & Frost, Hyg. Labor. Bull. Washington, **1910**, Nr. 64.
[1] Anderson & Rosenau, Journ. of med. research., Vol. 19, Nr. 1, **1908.**
[2] — — ebd., Vol. 21, Nr. 1, **1909.**
Anderson & Schultz, Proc. soc. exper. biol. and med., Vol. 7, **1909.**
Andrejew, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, H. 2, **1909.**
Angerer, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, **1909.**
Apolant, ebd., Bd. 3, **1909.**
[1] Armand-Delille, C. r. soc. biol., T. 68, Nr. 10, **1910.**
[2] — L'œuvre med.-chir., **1909**, Nr. 56.
[3] — Semaine méd., **1908**, Nr. 47.
[4] — C. r. soc. biol., T. 72, p. 869, **1912.**
[5] — Monographies cliniques s. l. questions nouv. en Médec., en Chirurg., en Biologie, Nr. 66, Paris **1912.**
Armand-Delille & Launoy, C. r. soc. biol., T. 72, Nr. 2, **1912.**
Armit, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, **1910.**
[1] Aronson, Berl. med. Ges., 7. Dez. **1904.**
[2] — Berl. klin. Wochenschr., Nr. 5 u. 6, **1912.**
[3] — ebd., 49. Jahrg., S. 642, **1912.**
[4] — Deutsche med. Wochenschr., **1912**, S. 73.
[1] Arthus, Bull. soc. biol., **1903.**
[2] — ebd., **1906.**
[3] — C. r. acad. sc., T. 148, Nr. 15, **1909.**
[4] — ebd., T. 148, Nr. 15, **1909.**
[5] — Presse méd., **1909**, Nr. 35.
[6] — Arch. intern. de phys., T. 7, Nr. 4, **1909.**
[7] — ebd., T. 9, Nr. 2, **1910.**
[8] — ebd., T. 9, Nr. 2, **1910.**
[9] — C. r. soc. biol., T. 70, Nr. 11, **1911.**
[10] — C. r. acad. scienc., T. 154, **1912.**
[11] — Arch. internat. de physiol., Vol. 12, p. 271, **1912.**
Arthus & Breton, Bull. soc. biol., **1903.**
Arthus & Stawska, Arch. intern. de physiol., Vol. 12, **1912.**
Asam, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 15.
Asch, Berl. klin. Wochenschr., **1894**, Nr. 51.
[1] Ascoli, C. r. soc. biol., T. 65, **1908.**
[2] — Bioch.-therap. sperim., Vol. 1, **1910.**
[3] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, Nr. 1, **1910.**
[4] — Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 26.
[5] — C. r. soc. biol., **1911.**
Ascoli & Izar, Münch. med. Wochenschr., Bd. 59, S. 1092, **1912.**
Asher, Centralbl. f. d. g. Phys. u. Path. d. Stoffw., **1911**, Nr. 5.
Atkinson & Fitzpatrick, Proc. of the soc. f. exper. biol., Vol. 7, **1910.**
[1] Auer, Journ. of exper. med., Vol. 12, Nr. 5, **1910.**
[2] — Amer. journ. of physiol., Vol. 26, **1910.**
[3] — ebd., Vol. 26, Nr. 6, p. 439, **1910.**
[4] — Centralbl. f. Phys., Bd. 24, S. 957, **1911.**
[5] — Journ. of exp. med., Vol. 14, Nr. 5, p. 497, **1911.**
[6] — ebd., Vol. 14, Nr. 5, p. 476. **1911.**

[7] Auer. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, H. 2, **1912**.
[8] — Berl. klin. Wochenschr., Bd. 49, **1912**.
[9] — Centralbl. f. Physiol., Bd. 26, Nr. 8, **1912**.
[1] Auer & Lewis, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 53, p. 458, **1909**.
[2] — — Journ. of exper. med., Vol. 12, p. 2, **1910**.
[3] — — C. r. soc. biol., T. 68, Nr. 3, **1910**.
Axamit, Arch. f. Hyg., Bd. 62, **1907**.
Aynaud & Loiseau, C. r. soc. biol., T. 71, Nr. 33, **1911**.
Azuma, Diss. Osaka **1910**.
Babes & Proca, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 23, **1896**.
Bachrach, Vierteljahrsschr. f. ger. Med., III. Folge. Bd. 40, Nr. 2, **1910**.
Bacon & Williams, Journ. of Amer. med. assoc., **1909**, Nr. 15.
Bächer & Wakushima, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 61. S. 238, **1911**.
[1] Bail, Wien. klin. Wochenschr., **1904**.
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, H. 4, **1910**.
[3] — ebd., Bd. 12, H. 4, **1912**.
Bail & Weil, ebd., Bd. 4, **1909**.
Balban, Wien. Arb. a. d. Ges. d. soz. Med., **1910**.
[1] Baldwin, Journ. of med. research., **1910**, Nr. 119.
[2] — ebd., **1910**.
Baldwin & Kruse, Studies from the Saranac laboratory, **1910**.
Bandelier & Roepke, Lehrb. der Diagnose u. Therapie der TB., 2. Aufl., Würzburg **1909**.
Bandler & Kreibich, Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 40.
Banzhaf & Famulener, Journ. of infect. diseas., Vol. 7, Nr. 4, **1910**.
[1] Banzhaf & Steinhardt, Proc. of the soc. f. exper. biol. and med., Vol. 7, **1910**.
[2] — — Journ. of med. research, Vol. 23, Nr. 5, **1910**.
Barach, New York med. journ., Vol. 108, Nr. 3, **1911**.
Barash, ebd., Nr. 3, p. 117, **1911**.
Barbier, Arch. de méd. des infants, Juli **1910**.
Barger & Dale, Journ. of physiol., Vol. 16, **1911**.
Baroni & Ceaparu, C. r. soc. biol., T. 71, Nr. 26, **1911**.
[1] Baroni & Jonesco-Mihaïesti, ebd., T. 68, p. 393, **1910**.
[2] — — ebd., p. 273.
[3] — — ebd., T. 69, Nr. 29, **1910**.
[4] — — ebd., T. 70, p. 104, **1911**.
Baratt & Yorke, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, H. 3, **1912**.
Bashford, Arch. international de pharmacodynamie, T. 8 u. 9, **1901**.
Batelli, Bull. soc. biol., **1905**.
[1] Bauer, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 16.
[2] — Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther., Bd. 7, **1909**.
[3] — Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 24.
[4] — ebd., **1911**, Nr. 2.
[5] — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 70, H. 1, **1911**.
[6] — Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 8, S. 344.
[7] — ebd., **1912**.
Bauer, J. & Wüsthoff, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, S. 894, **1912**.
Bauer, F., Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13, Nr. 5, **1912**.
Bauer & Engel, Biochem. Zeitschr., Bd. 31, H. 1 u. 2, **1911**.
[1] Bauereisen, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, H. 3, **1911**.
[2] — Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 71, H. 1/2, **1912**.
Beaulieu & Villaret, C. r. soc. biol., T. 70, Nr. 10, **1911**.
Beckers, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 28.
Beclère, Chambon & Ménard, Ann. Past., **1896**.
[1] v. Behring, Deutsch. med. Wochenschr., **1893**, Nr. 48.
[2] — ebd., **1898**, Nr. 42.
[3] — Allgemeine Therapie d. Infektionskrankh., **1899**.
[4] — Beitr. z. exper. Ther., **1904**, **H.** 8.
[5] — Münch. med. Wochenschr., **1912**, S. 1137.
v. Behring & Kitashima, Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 6.
[1] Belin, C. r. soc. biol., T. 67, Nr. 12, **1910**.
[2] — ebd., T. 68, Nr. 19, **1910**.
[3] — ebd., T. 69, Nr. 26, **1910**.
[4] — Journ. de physiol. et pathol. génér., T. 13, Nr. 3, **1911**.
Belonowski, Charkow. med. Journ., Vol. 7, Nr. 5, **1909**.
Beneke & Steinschneider, Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 23, **1912**.

[1] Benjamin & Witzinger, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 30.
[2] — — Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 2, H. 2/4, u. Bd. 3, H. 1, **1911**.
Bergey, Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 51.
Bergmann & Guleke, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 32.
Bericht über die 3. Tagung d. freien Verein. f. Mikrob., **1909**.
— ebd., 4. Tagung, **1910**.
— ebd., 5. Tagung, **1911**.
— ebd., 6. Tagung, **1912**.
Bericht über die 82. Versamml. deutscher Naturf. u. Aerzte in Königsberg, **1910**.
[1] Bertarelli, Centralbl. f. Bakt. (Orig.), Bd. 48, **1908**.
[2] — Arch. ital. de biol., T. 57, 271, **1912**.
Berthelot & Bertrand, C. r. acad. scienc., T. 154, **1912**.
Bertin, Gaz. méd. de Nantes, **1895**, Nr. 40.
Besche, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 35.
[1] Besredka, C. r. soc. biol., T. 62, **1907**.
[2] — ebd., S. 1053.
[3] — Annal. Past., T. 21, 950, **1907**.
[4] — ebd., Dezember.
[5] — Bull. Past., **1908**.
[6] — Annal. Past., T. 22, **1908**.
[7] — C. r. soc. biol., T. 64, 888, **1908**.
[8] — ebd., T. 65, 478, **1908**.
[9] — Annal. Past., T. 23, Nr. 2, **1909**.
[10] — C. r. soc. biol., T. 66, Nr. 3, **1909**.
[11] — ebd., T. 67, Nr. 27, **1909**.
[12] — Annal. Past., T. 23, Nr. 10, **1909**.
[13] — C. r. soc. biol., T. 69, Nr. 26, **1910**.
[14] — Annal. Past., T. 24, Nr. 11, **1910**.
[15] — C. r. Acad. scienc., T. 150, Nr. 22, **1910**.
[16] — Semaine méd., **1910**, Nr. 23.
[17] — Intern. med. Kongr. zu Budapest, **1909**.
[18] — C. r. soc. biol., T. 70, Nr. 6, **1911**.
[19] — Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsf., Kraus-Levaditi, 1. Erg.-Bd., **1911**.
[1] Besredka & Bronfenbrenner, Annal. Past., T. 25, Nr. 5, **1911**.
[2] — — C. r. soc. biol., T. 71, Nr. 25, **1911**.
[1] Besredka & Lissofsky, ebd., T. 68, Nr. 23, **1910**.
[2] — — Annal. Past., T. 4, **1910**.
[3] — — ebd., T. 23, Nr. 12, **1909**.
[1] Besredka & Steinhardt, ebd., T. 21, Nr. 2, **1907**.
[2] — — ebd., T. 21, Nr. 5, **1907**.
[1] Besredka & Ströbel, C. r. soc. biol., T. 71, Nr. 31, p. 413, **1911**.
[2] — — ebd., T. 71, Nr. 35, p. 599, **1911**.
Besredka, Ströbel & Jupille, ebd., T. 71, Nr. 37, p. 691, **1911**.
[1] Bessau, Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 59, S. 802, **1912**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., I, Orig., Bd. 60, S. 363, **1911**.
[3] — ebd., Bd. 60, S. 637, **1911**.
Bessau & Paetsch, ebd., Bd. 63, S. 67, **1912**.
Beurmann & Gougerot, Bull. de la soc. des hôp., Paris **1909**.
Biedl, Bericht d. fr. Verein. f. Mikrobiol. (4. Tagung), **1910**.
[1] Biedl & Kraus, Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 11.
[2] — — Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., Bd. 1, Nr. 8, **1909**.
[3] — — Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 11.
[4] — — 3. u. 4. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., **1909** u. **1910**.
[5] — — ebd., Bd. 4, **1909**.
[6] — — ebd., Bd. 7, 205, **1910**.
[7] — — ebd., Bd. 7, 408, **1910**.
[8] — — Handb. d. Techn. u. Meth. d. Immunitätsf. Kraus-Levaditi, 1. Erg.-Bd., **1911**.
[9] — — Centralbl. f. Physiol., Bd. 24, **1910**.
[10] — — 5. Tagung d. f. Verein. f. Mikrobiol., Dresden **1911**.
[11] — — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, H. 5/6, **1911**.
[12] — — Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 28.
[13] — — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, H. 4/5, **1912**.
Bienfeld, Jahrb. f. Kinderheilk., Erg.-Bd. **1907**.
[1] Bier, Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 14.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., **1907**.
Bierbaum & Boehncke, Zeitschr. f. Inf. d. Haustiere, Bd. 12, **1912**.

[1] BILLARD, C. r. soc. biol., T. 69, Nr. 36, **1910**.
[2] — Gaz. des hôpit., **1910**, p. 909.
[3] — Lancet, Oktober **1910**.
BILLARD & MALTET, Journ. de phys. et de path. gén., März **1907**.
BINGEL, Arch. f. exper. Pharm. u. Therap., Bd. 64, **1910**.
BIRCHER, Med. Klinik, **1907**.
BIRO, Gyógyászat, **1909**, Nr. 32.
BLACKLEY, Virch. Arch., Bd. 70, **1877**.
[1] BLAIZOT, C. r. soc. biol., T. 68, Nr. 23, **1910**.
[2] — ebd., **1910**, S. 180.
[3] — ebd., T. 70, Nr. 10, **1911**.
[4] — ebd., T. 72, p. 353, **1912**.
[5] — ebd., T. 71, p. 534, **1911**.
[6] — ebd., T. 71, p. 425, **1911**.
BLANCHET, Thèse inaug., Paris **1909**.
BLIGH, Brit. med. Journ., **1908**.
[1] BLOCH, Med. Klinik, **1911**, Nr. 16.
[2] — Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 9, H. 3, S. 509, **1911**.
BLOCH & MASSINI, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, H. 1, **1909**.
BOCK, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 68, S. 1, **1912**.
BOEHNKE, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 72, S. 305, **1912**.
[1] BOEHNKE & BIERBAUM, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 65, **1912**.
[2] — — Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 14, **1912**.
BOGGERO, Ann. dell'Istit. Maragl., Vol. 4, Fasc. 5/6, p. 349, **1911**.
[1] BOGOMOLEZ, Charkow. med. Journ., Vol. 9, Nr. 5, **1910**.
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910**.
[3] — ebd., Bd. 6, **1910**.
BOIDIN, Journ. méd. franç., Sept. **1910**.
BOIDIN & LAROCHE, Presse médicale, Mai **1910**.
[1] BOKAY, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 44, **1897**.
[2] — Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 39.
[3] — Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 1.
[4] — ebd., **1895**.
[5] — ebd., **1904**.
BOMSTEIN, Medizinsk. obosrenije, Bd. 77, S. 419, **1912**.
BONNAMOUR & THÉVENOT, C. r. soc. biol., T. 66, Nr. 12, **1909**.
BORDET & GENGOU, Centralbl. f. Bakt. (Orig.), Bd. 58, Nr. 4, **1911**.
BORNSTEIN, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 14, Nr. 6, **1912**.
BOUCHARD, Actions des produits sécrétés p. l. microb. p., Paris **1890**.
[1] BOUIN, ANCEL & LAMBERT, C. r. soc. biol., T. 71, p. 557, **1911**.
[2] — — ebd., T. 71, p. 720, **1911**.
BOUMA, Arch. f. d. exp. Path. u. Pharm., Bd. 44, **1900**.
BÖRNSTEIN, Centralbl. f. Bakt. Orig., Bd. 50, Nr. 5, **1908**.
[1] BRAUN, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 37.
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, Nr. 6, **1909**.
[3] — ebd., Bd. 4, Nr. 5, **1910**.
[4] — Fol. serologica, Vol. 5, **1910**.
BRECCIA, Policlinic., Sez. Prat., Vol. 17, **1910**.
BRIEGER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 19, **1895**.
[1] BRIOT, C. r. soc. biol., T. 68, Nr. 9, **1910**.
[2] — C. r. acad. scienc., T. 150, Nr. 19, **1910**.
[3] — C. r. soc. biol., T. 71, p. 451, **1911**.
BRIOT & DOPTER, ebd., T. 69, Nr. 24, **1910**.
BRIOT & DUJARDIN-BEAUMETZ, ebd., T. 69, Nr. 24, **1910**.
[1] BRIOT, JOUAN & STAUB, ebd., T. 70, Nr. 23, **1911**.
[2] — — ebd., T. 70, p. 1043, **1911**.
BRU, Rév. vétérin., T. 35, Nr. 8, **1910**.
[1] BRUCK, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 96, **1909**.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 12.
[3] — ebd., **1910**, Nr. 42.
BRUN, Thèse de Montpellier, **1907**.
BRUYANT, C. r. soc. biol., T. 70, Nr. 23, **1911**.
BRUYNOGHE, Arch. intern. d. pharmacodyn. et thér., T. 19, **1909**.
BRÜCKLER, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 34.
[1] BUCHNER, Berl. klin. Wochenschr., **1890**.
[2] — Münch. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3.

Bujwid, ref. Virch. Jahresber., II, **1897**.
Burckhardt, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, Nr. 1, **1910**.
[1]Busson, Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 43.
[2]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 11, S. 515, **1911**.
[3]— Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 65, S. 142, **1912**.
[4]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 12, S. 671, **1912**.
Busson & Kirschbaum, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 65, S. 507, **1912**.
Busson & Dengo Takahashi, ebd., Bd. 65, **1912**.
[1]Calcaterra, Annal. dell'inst. Maragl., Vol. 4, **1910**.
[2]— Riv. clin. pediatr., Vol. 8, **1910**.
[1]Calmette & Massol, C. r. soc. biol., T. 67, **1909**.
[2]— — ebd., T. 69, Nr. 19, **1909**.
[1]Calvary, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 13.
[2]— ebd., **1911**, Nr. 27.
Campbell, Med. record, Vol. 75, Nr. 14, **1909**.
[1]Camus & Gley, C. r. acad. science, **1899**.
[2]— — Annal. Past., T. 13, **1899**.
[3]— — Journ. de phys. et pathol. génér., T. 12, **1910**.
[4]— — C. r. soc. biol., T. 71, Nr. 26, **1911**.
Capelle, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 60, H. 6, **1911**.
[1]Caporali, Accad. fisiocrit. Siena, März **1910**.
[2]— Arch. di farmacol. sperim., Vol. 9, **1910**.
Caraffa, Riform. med., Vol. 45, **1909**.
Carnot & Sclavu, C. r. soc. biol., T. 68, Nr. 21, **1910**.
Castaigne & Camus, Journ. méd. franç., Sept. **1910**, p. 402.
Castaigne & Chiray, C. r. soc. biol., T. 60, **1906**.
Castaigne & Gouraud, Journ. méd. franç., Sept., p. 413, **1910**.
[1]Cesa-Bianchi, Pathologica, Vol. 3, Nr. 59, **1911**.
[2]— Rev. de méd., T. 32, **1912**.
[3]— Arch. di farmacol. sperim. e science aff., Vol. 13, **1912**.
Cesa-Bianchi & Vallardi, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, H. 4/5, **1912**.
Cesaris-Demel, R. accad. med. Torino, 18. Febr. **1910**.
Champy & Gley, C. r. soc. biol., T. 71, Nr. 26, **1911**.
Charrin & Ruffer, ebd., **1889**.
Chauffard, Boidin & Laroche, C. r. soc. biol., T. 67, Nr. 32, **1909**.
[1]Chiray, Thèse de Paris, **1906**.
[2]— Jahresb. d. Tierchemie, Bd. 36, **1907**.
[1]J. Citron, Folia serologica, Vol. 7, Nr. 3, **1911**.
[2]— Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 36.
[3]— ebd., **1909**, Nr. 51.
Citron & Klinkert, ebd., **1910**, Nr. 85.
Citron, H., Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 36, **1911**.
[1]Ciuca, C. r. soc. biol., T. 67, **1909**.
[2]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, Nr. 3, **1911**.
Ciuffini, Gazz. osped., Vol. 31, **1910**.
Ciuffo, Giorn. malatt. vener. e della pelle, Vol. 51, p. 815, **1911**.
Cleland, Journ. of trop. med. hyg., Vol. 12, **1909**.
Clintock & King, Journ. of infect. diseas., Vol. 3, **1906**.
[1]Cloëtta, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 64, **1911**.
[2]— Korr.-Bl. schweiz. Aerzte, Jahrg. 41, S. 737.
Clough, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 31, Nr. 2, **1911**.
Cnyrim, Deutsche med. Wochenschr., Nr. 48, **1894**.
Cobliner, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 73, H. 4, **1911**.
Coca, Arch. f. Anat. u. path. Anat., Bd. 96, **1909**.
Coppolino, Giorn. Ital. Malattie ven. e della pelle, Vol. 52, **1911**.
Courmont, Rév. de méd., **1891**, Nr. 10, p. 831.
Courmont & Cardier, Lyon méd. (Diskussion), **1910**.
Courmont & Dufourt, La presse méd., **1911**, Nr. 84.
Cramer, Journ. of physiol., Vol. 37, **1909**.
Cronquist, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 36.
[1]Cruveilhier, C. r. soc. biol., T. 69, **1910**.
[2]— ebd., T. 70, p. 124, **1911**.
[3]— ebd., T. 71, Nr. 27, **1911**.
[1]Currie, Journ. of hyg., Vol. 7, **1907** (2. Mitteil.), S. 35 u. 61.
[2]— Journ. of med. research., Vol. 8, Nr. 4, **1908**.
[3]— Journ. of hyg., Vol. 8, **1908**, Nr. 4.

[4] Currie, Glasgow med. journ., **1908.**
[5] The Lancet, October **1908.**
Czimatis & Hagemann, Hygien. Rundschau, **1910.**
Dallera, Il Morgagni, Vol. 7, **1874.**
[1] Danielopolu, C. r. soc. biol., **1909**, p. 727.
[2] — Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 16, Nr. 31, **1910.**
Daut, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 44, **1897.**
[1] Davidsohn & Friedemann, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 24.
[2] — — Arch. f. Hyg., Bd. 71, Nr. 1, **1909.**
Dehne & Hamburger, Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 29.
[1] Delanoë, C. r. soc. biol., T. 66, Nr. 5, **1909.**
[2] — ebd., Nr. 6.
[3] — ebd., Nr. 8.
[4] — ebd., Nr. 9.
[5] — Journ. de phys. et de pathol. génér., T. 11, Nr. 3, **1909.**
[6] — C. r. acad. scienc., **1909**, Nr. 23.
[1] Detre-Deutsch, Intern. med. Kongr. zu Budapest, **1909.**
[2] — Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 27.
Dévé, C. r. soc. biol., T. 69, Nr. 32, **1910.**
[1] Devitzky, Medizinskoe obosrenie, **1911**, Nr. 3.
[2] — C. r. soc. biol., T. 70, p. 134, **1911.**
Dicristina, Gazz. osped. e Clin., **1911**, Nr. 75.
[1] Dienst, Centralbl. f. Gynäkol., Bd. 35, **1911.**
[2] — Arch. f. Gyn., Bd. 96, S. 43, **1912.**
Ditthorn & Schulz, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 95, Nr. 1/2, **1908.**
[1] Doerr, Wien. klin. Wochenschr., **1908.**
[2] — Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsf. Kraus-Levaditi, II, **1909.**
[3] — 4. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., **1910.**
[4] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., Bd. 2, Nr. 7/8, **1910.**
[5] — Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 9, S. 331.
[1] Doerr & Moldovan, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, Nr. 2/3, **1910.**
[2] — — Wien. klin. Wochenschr., **1911.**
[3] — — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, **1910.**
[4] — — Biochem. Zeitschr., Bd. 41, S. 27, **1912.**
Doerr & R. Pick, Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 62, H. 1/2, **1912.**
Doerr & Raubitschek, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 33.
[1] Doerr & Russ, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, **1909.**
[2] — — ebd., Bd. 3, H. 2, **1909.**
[3] — — ebd., Bd. 3, H. 7, **1909.**
[4] — — Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 59, Nr. 1, **1911.**
[5] — — ebd., I. Abt., Orig., Bd. 63, S. 243, **1912.**
[1] Doerr & Weinfurter, ebd., Bd. 63, **1912.**
[2] — — ebd., Bd. 67, **1912.**
[1] Dold, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, H. 1/2, **1911.**
[2] — Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Jahrg, 48, Nr. 45, S. 2012—2016.
[3] — Das Bakterienanaphylatoxin, Jena **1912.**
[4] — Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 1644.
[1] Dold & Aoki, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13, H. 2, **1912.**
[2] — 6. Tagung d. freien Verein. f. Mikrob., Berlin **1912.**
[1] Dold & Ogata, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 13, H. 6, **1912.**
[2] — ebd., Bd. 14, H. 2, **1912.**
[1] Dold & Ungermann, ebd., Bd. 11, H. 1, **1911.**
[2] — — ebd., Bd. 11, S. 86, **1911.**
Donati, Pathologica, Vol. 2, **1910.**
Dopter, C. r. soc. biol., T. 69, **1911.**
Doyon & Gautier, ebd., T. 68, **1910.**
Doyon, Morel & Policard, ebd., T. 70, **1911.**
Dreyfuss, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 59, S. 198.
Dufour, Rev. méd. de la Suisse rom., T. 28, Nr. 1, **1909.**
[1] Dunbar, Zur Ursache u. spez. Heilung d. Heufiebers, München **1903.**
[2] — Ursache u. Behandlung d. Heufiebers, Leipzig **1905.**
[3] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, Nr. 6, **1909.**
[4] — ebd., Bd. 7, Nr. 4, **1910.**
[5] — Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 13.
[1] v. Dungern, Die Antikörper, Jena **1903.**
[2] — Naturh. Verein Heidelberg, ref. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 47.

[3]v. Dungern, Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., Bd. 1, Nr. 8, **1909**.
[4]— ebd., Orig., Bd. 5, **1910**.
v. Dungern & Coca, ebd., Bd. 2, **1909**.
v. Dungern & Gorowitz, ebd., Ref., Bd. 1, Nr. 4, **1909**.
[1]v. Dungern & Hirschfeld, ebd., Orig., Bd. 4, H. 3, **1909**.
[2]— — ebd., Bd. 8, Nr. 3, **1910**.
[3]— — 5. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Dresden **1911**.
[4]— — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 5, **1911**.
[5]— — ebd., Bd. 10, H. 1/2, **1911**.
Eccles, Med. Record, Vol. 80, Nr. 7, **1911**.
Egmond, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 65, H. 3/4, **1911**.
Eisenbrey, Proc. of the soc. f. exp. Biol. and Med., Vol. 7, **1910**.
Eisenbrey & Pearce, Journ. of pharmacol. a. exp. therap., Bd. 4, **1912**.
v. Eisler & Löwenstein, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 63, S. 261, **1912**.
Eitner & Stoerk, Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 23.
Elias, Beitr. z. Carcinomforsch., Bd. 1, Nr. 2, **1910**.
Ellermann & Erlandsen, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 14, Nr. 1, **1909**.
Elliotson, London med. gaz., **1832—33**.
Elschnig, A., v. Graefes Arch., **1910** u. **1911**.
Embleton & Batty Rhay, British med journ., **1909**.
Emery, A., Brit. med. journ., Vol. 2, p. 1178, **1911**.
Entz, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 12.
Epstein, Prag. med. Wochenschr., **1891**, Nr. 1/2.
[1]Esch, Münch. med. Wochenschr., **1912**, S. 69.
[2]— ebd., **1912**, S. 461.
[3]— Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 64, **1912**.
Escherich, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 33, **1892**.
Etienne, Remy & Boulanger, C. r. soc. biol., T. 67, Nr. 28, **1909**.
Fano, Arch. f. Anat. u. Phys., Physiol. Abt., **1881**.
Farland, Arch. f. Hyg., Bd. 71, Nr. 1, **1909**.
[1]Faust, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 51, H. 1/2, **1904**.
[2]— ebd., Bd. 50, **1900**.
[2]— Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 32.
Feer, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 33, **1892**.
Fein, Centralbl. f. Bakt. Orig., Bd. 51, Nr. 5, **1909**.
Felländer, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn., Bd. 68, Nr. 1, **1911**.
Felländer & Kling, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, H. 4/5, **1912**.
Fette, Med. Klinik, **1909**, Nr. 50.
Fieux & Mauriac, Ann. de gynécol. et d'obstétr., T. 39, p. 257, **1912**.
[1]Finger & Landsteiner, Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 78, **1904**.
[2]— — ebd., Bd. 81, Nr. 1, **1906**.
Finizio, La Pediatria, Vol. 19, **1911**.
Finzi, C. r. soc. biol., T. 68, Nr. 23, **1910**.
Fitzgerald, Weichardts Jahresber. ü. d. E. d. I.-F. für das Jahr **1911**.
Fleischmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 62, **1910**.
Fleischmann & Michaelis, Med. Klinik, **1906**, Nr. 1.
Floyd & Barker, Journ. of med. research., Bd. 20, **1909**.
Flury, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 64, **1910**.
[1]Fonteyne, Centralbl. f. Bakt. Orig., Bd. 53, Nr. 4, **1910**.
[2]— ebd., Bd. 54, Nr. 3, **1910**.
Fordyce, Journ. of cutan diseas., Vol. 30, p. 128, **1912**.
[1]Fornet & Heubner, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., **1908**.
[2]— — ebd., Bd. 65, H. 5/6, **1911**.
Forssman, Bioch. Zeitschr., Bd. 37, S. 78, **1911**.
Forssman & Hintze, Biochem. Zeitschr. Bd. 44, H. 5/6, **1912**.
Franceschelli, Arch. f. Hyg., Bd. 70, **1909**.
[1]Francioni, Lo speriment, **1904**.
[2]— Riv. d. clin. pediatr., **1908**, Nr. 5.
[3]— Riform. med., Vol. 25, **1909**.
Frank & Schittenhelm, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 24.
Fränkel, C., Jahresk. f. ärztl. Fortbildung, **1910**, H. 10.
Fränkel, Centralbl. f. Bakt., Bd. 58, Nr. 5.
[1]Franz, Centralbl. f. Gynäk., Bd. 36, S. 913, **1912**.
[2]— Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 31.
Frassy, C. r. soc. biol., T. 72, p. 449, **1912**.

[1] Freund, Monatsschr. f. Kinderheilk., **1908**, Nr. 10.
[2] — Biochem. Zeitschr., Bd. 20, **1909**.
[3] — Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 65, H. 3/4, **1911**.
[4] — Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 106, S. 556, **1912**.
Freund & Popper, Biochem. Zeitschr., Bd. 15, **1909**.
Freund, R., Deutsche med. Wochenschr., **1911**, S. 2419.
Frey, Arb. a. d. Inst. z. Erf. d. Infektionskrankh. in Bern, Bd. 1, **1909**.
[1] Friedberger, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, 208, **1909**.
[2] — ebd., Bd. 2, 644, **1909**.
[3] — ebd., Bd. 3, **1909**.
[4] — ebd., Bd. 4, Nr. 5, **1909**.
[5] — Med. Klinik, **1910**, Nr. 13.
[6] — 4. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1910**.
[7] — Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 42 u. 50.
[8] — ebd., **1910**, Nr. 32.
[9] — Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 50/51.
[10] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, Nr. 5, **1910**.
[11] — ebd., Bd. 8, Nr. 2, **1910**.
[12] — 5. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Dresden **1911**.
[13] — Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 22.
[14] — Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 11.
[15] — Sitzg. d. physiol. Ges. Berlin, 7. Juli **1911**.
[16] — Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 42.
[17] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, H. 3, **1911**.
[18] — ebd., Bd. 11, **1911**.
[19] — Fortschr. d. deutschen Klinik, Bd. 2, **1911**.
[20] — 6. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrob., Berlin **1912**.
[21] — Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 32.
[22] — Naturforsch.-Vers., Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., **1911**, S. 637.
[23] — Zeitschr f. Immunitätsf., Bd. 15, H. 4/5, **1912**.
Friedberger & Bezzola, Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.
Friedberger & Burckhardt, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, Nr. 5, **1910**.
Friedberger & Castelli, ebd., Bd. 6, Nr. 1, **1910**.
[1] Friedberger & Girgolaff, ebd., Bd. 9, Nr. 4, **1911**.
[2] — — ebd., Bd. 11, H. 4, **1911**.
Friedberger & Goldschmid, ebd., Bd. 6, **1910**.
Friedberger, Goldschmidt, Szymanowski, Schütze & Nathan, ebd., Bd. 9, H. 3, **1911**.
Friedberger & Gröber, ebd., Bd. 9, Nr. 2, **1911**.
[1] Friedberger & Hartoch, ebd., **1909**, Bd. 3.
[2] — — Berl. klin. Wochenschr., Nr. 36, **1909**.
[1] Friedberger & Ito, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Ref., Bd. 4, H. 7, **1911**.
[2] — — ebd., Bd. 11, H. 4, **1911**.
[3] — — ebd., Bd. 12, H. 3, **1912**.
[4] — — ebd., Bd. 15, H. 4/5, **1912**.
Friedberger & Jerusalem, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, Nr. 6, **1910**.
Friedberger & Taizo Kumagai, ebd., Orig., Bd. 13, S. 127, **1912**.
[1] Friedberger & Mita, ebd., Bd. 10, H. 1/2, **1911**.
[2] — — ebd., H. 3, **1911**.
[3] — — ebd., H. 4, **1911**.
[4] — — Deutsche med. Wochenschr., **1912**, H. 6.
[5] — — ebd., Bd. 38, Nr. 5, S. 204, **1912**.
Friedberger & Moreschi, Berl. klin. Wochenschr., Bd. 16, S. 741, **1912**.
Friedberger & Nathan, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, Nr. 4, **1911**.
Friedberger & Reiter, ebd., Bd. 11, **1911**.
Friedberger & Salecker, ebd., Bd. 11, H. 5, **1911**.
Friedberger & Schütze, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 9.
Friedberger & Szymanowski, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 5, **1911**.
Friedberger, Szymanowski, Kumagai & Odaira, Lurà, ebd., Bd. 14, Nr. 4, **1912**.
Friedberger & Vallardi, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, **1910**.
[1] Friedemann, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 34.
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, **1909**.
[3] — ebd., Bd. 3, **1909**.
[4] — 4. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1910**.
[5] — Med. Klinik., **1910**, Nr. 17.
[6] — Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 48.

[7] FRIEDEMANN, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 2.
[8] — Weichardts Jahresber., Bd. 6, Abt. 1, **1911**.
[9] — 6. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrob., Berlin **1912**.
[10] — 5. Tagung d fr. Verein. f. Mikrob., Dresden **1911**.
[1] FRIEDEMANN & ISAAC, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., **1905/1906**.
[2] — — ebd., **1908**.
FRIEDMANN, Ther. d. Gegenw., **1911**.
FROMME, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 12.
FRÖSCH, ebd., **1912**, Nr. 31.
FRUGONI & GARGIANO, ebd., Bd. 48, Nr. 6, **1911**.
[1] FUKUHARA, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, Nr. 3, **1911**.
[2] — III. Japan. med. Kongr., Osaka **1910**, ref. Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., Bd. 2, **1910**.
[3] — Mitteil. d. med. Ges. Osaka, **1910**, Nr. 4; ref. ebd., Bd. 2, **1910**.
[4] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, H. 2, **1912**.
[5] — ebd., Bd. 11, H. 5, **1911**.
[6] — ebd., Bd. 11, S. 640, **1911**.
FUKUHARA & KIKKAWA, Mitt. d. jap. hyg. Ges., Bd. 6, Nr. 4, **1911**.
FULD, 5. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrob., Dresden **1911**.
GALLI-VALERIO, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910**.
GAMALEIA, Ann. Past., T. 12, **1888**.
GARDI, Note e Riviste di Psichiatria, Vol. 4, **1911**.
GASIS, Berl. klin. Wochenschr., **1908**.
GASPERI, C. r. soc. biol., **1910**, p. 282.
GAY & ADLER, Journ. of med. research., Vol. 18, **1908**.
[1] GAY & BRAILSFORD ROBERTSON, Journ. of Biolog. Chemistr., Vol. 12, Nr. 2, **1912**.
[2] — — Journ, of exp. med., Vol. 16, Nr. 4, p. 476, **1912**.
[3] — — ebd., p. 479.
[1] GAY & SOUTHARD, ebd., Vol. 16, Mai **1907**.
[2] — — ebd., Vol. 18, **1908**.
[3] — — ebd., Vol. 19, **1908**.
GAY, SOUTHARD & FITZGERALD, ebd., Vol. 21, p. 21, **1909**.
GELBKE, Gesellsch. f. Natur- u. Kinderheilk. in Dresden.
[1] GENGOU, Annal. Past., T. 16, **1902**.
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Therapie, Orig., Bd. 9, H. 3, S. 344, **1911**.
[3] — Journ. State medicine, Vol. 20, Nr. 6, p. 65, **1912**.
[1] GEWINN, Neederl. Tijdschr. v. Geneesk., **1908**.
[2] — Münch. med. Wochenschr., **1908**.
GHEDINI & ZAMORANI, Centralbl. f. Bakt. Orig., Bd. 55, **1910**.
GIBSON, Journ. of biol. chem., Vol. 1, **1906**.
GIRGOLAFF, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 12, S. 401, **1912**.
[1] GLEY, Journ. de physiologie et pathol. génér., T. 14, Nr. 3, **1912**.
[2] — C. r. soc. biol., T. 71, p. 452, **1911**.
[3] — ebd., T. 72, p. 7, **1912**.
[4] — ebd., T. 71, p. 584, **1911**.
GLEY & LEBAS, Arch. de physiol., T. 9, **1897**.
GLEY & PACHON, C. r. acad. scienc., T. 149, p. 813, **1909**.
GOLDSCHMIDT, Münch. med. Wochenschr., **1910**.
GONZENBACH & HIRSCHFELD, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, H. 4/5, **1912**.
GOODALL, Journ. of hyg., Bd. 7, **1907**.
GORETTI, Sperimentale, Vol. 66, p. 319–374, **1912**.
GOTTLIEB & LEFMANN, Med. Klinik, **1907**, S. 414.
GOTTSTEIN, Therap. Monatshefte, **1896**.
GOWAN, Journ. of path. and bact., Vol. 15, Nr. 3, **1911**.
GÓZONY & WIESINGER, Orvosi hetilap, Vol. 53, **1909**.
GRAFE, Vortrag, gehalten auf der Karlsruher Naturforscher-Versammlung, Sept. **1911**; Verhandlg. deutscher Naturf. u. Aerzte, Abt. f. innere Mediz., S. 67.
GRÄFENBERG, ref. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 7 u. 27.
[1] GRÄFENBERG & THIES, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, Nr. 6, **1911**.
[2] — ebd., Bd. 10, H. 1/2, **1911**.
[3] — ebd., Bd. 12, S. 678, **1912**.
[1] GRAETZ, ebd., Bd. 6, Nr. 4, **1910**.
[2] — ebd., Bd. 8, Nr. 5/6, **1910**.
[3] — ebd., Bd. 9, Nr. 5, **1911**.
[4] — ebd., Bd. 15, H. 1, **1912**.
[5] — Centralbl. f. Bakt. Orig., Bd. 55, Nr. 3, **1910**.

[1] Gram, Med. Klinik, **1909**.
[2] — Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 101, Nr. 1/2, **1911**.
[1] Grineff, C. r. soc. biol., T. 72, Nr. 8, p. 344, **1912**.
[2] — ebd., T. 72, Nr. 22, **1912**.
Grinnau, Journ. of the Americ. med. assoc., Vol. 58, H. 3, p. 178, **1912**.
[1] Grossmann, Wiener klin. Wochenschr., **1910**.
[2] — ebd., **1911**.
[3] — Wiener med. Wochenschr., **1910**, Nr. 42.
[4] — ebd., **1911**, Nr. 9, 48, 50, 51.
[5] — ebd., **1912**, S. 645 u. 841.
[1] Gröber, 5. Tagung d. fr. Ver. f. Mikrobiol., Dresden **1911**.
[2] — Sitzg. d. phys. Gesellsch., Berlin, 7. Juli **1911**.
[1] Grube & Reifferscheid, Med. Klinik, **1912**, Nr. 14.
[2] — ebd., Bd. 8, S. 569, **1912**.
Gruber, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, Nr. 6, **1910**.
Grünbaum, Journ. of hyg., Vol. 8, Nr. 1, **1908**.
Grüner, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 33.
Grüner & Hamburger, Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 29.
Grysez & Dupuich, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris, T. 28, p. 374, **1912**.
[1] Guerrini, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig. Bd. 14, S. 70—80, **1912**.
[2] — Pathologica, Vol. 3, **1911**.
Guggisberg, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 1, **1911**.
[1] Haendel & Steffenhagen, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, H. 3, **1910**.
[2] — — 4. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1910**.
Halberstadt, Arch. f. Kinderheilk., Bd. 55, H. 1/2, **1911**.
Hailer, 4. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1910**.
Hallion, Bull. gén. thérap., T. 161, p. 455, Diskussion.
Halpern, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 11, S. 609, **1911**.
[1] Hamburger, Assimilation und Arteigenheit, Wien **1904**.
[2] — Wien. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 25.
[3] — Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 29.
[4] — Münch. med. Wochenschr., **1908**.
[5] — ebd., **1909**.
[6] — Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, **1909**, Nr. 3.
[7] — Allgem. Pathol. u. Diagn. d. Kindertuberkulose, Wien **1910**.
[1] Hamburger & Moro, Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 15.
[2] — — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, Nr. 5, **1910**.
[3] — Wien. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 15.
[1] Hamburger & Reuss, Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 31.
[2] — — Zeitschr. f. Biol., Bd. 39, **1905**.
Hamburger & Sluka, Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 50.
Hari, Biochem. Zeitschr., Bd. 34, S. 111.
[1] Hartoch, St. Petersburger med. Wochenschr., **1909**, Nr. 49 u. 51.
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, Nr. 1, **1910**.
[1] Hartoch & Ssirenskij, ebd., Bd. 7, Nr. 3, **1910**.
[2] — — ebd., Bd. 8, Nr. 5/6, **1910**.
[3] — — ebd., Bd. 12, Nr. 1, **1911**.
Hartung, Jahrb. f. Kinderheilk., **1896**.
Haussner, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 26.
[1] Heffter, Bioch. Zeitschr., Bd. 40, S. 48, **1912**.
[2] — ebd., S. 36.
[1] v. Heide, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 32.
[2] — ebd., **1911**, S. 1075.
Heidenhain, Pflüg. Arch., Bd. 49, **1891**.
[1] Heilner, Zeitschr. f. Biol., Bd. 50, S. 26, **1907**.
[2] — ebd., Bd. 50, S. 476, **1908**.
[3] — Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 49.
[4] — Zeitschr. f. Biologie, Bd. 56, **1911**.
[5] — ebd., Bd. 58, H. 7, S. 333, **1912**.
Heim & John, Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 9, Nr. 5/6.
Heinemann, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 11.
Hektoen, Journ. of the Americ. med. assoc., Vol. 58, Nr. 15, p. 1081, **1912**.
Hektoen & Ruediger, Journ. of inf. diseas., Vol. 1, **1904**.
Helmann, Bote f. d. öffentl. Veterinärwesen, **1891**.
Helmholtz, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, H. 4, **1909**.

HENRY & CIUCA, C. r. soc. biol., T. 72, Nr. 22, **1912**.
HÉRICOURT & RICHET, C. r. soc. biol., **1898**.
HERRY, ebd., Bd. 68, **1910**.
HERTLE & H. PFEIFFER, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, H. 5/6, **1911**.
HESS, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 38.
[1] HEUBNER, Klin. Studien über d. Behandl. d. Diphtherie mit Heilserum, Leipzig **1895**.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., **1894**, Nr. 36.
[1] HEYDE, Centralbl. f. Physiol., Bd. 25, Nr. 12, **1911**.
[2] — Med. Klinik, **1912**, Nr. 7.
[3] — Centralbl. f. Physiol., Bd. 26, S. 401, **1912**.
[1] HILDEBRANDT, Therap. Monatsh., **1911**, H. 3.
[2] — Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol., Bd. 65, S. 59.
HINTZE, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, Nr. 1, **1910**.
HIPPEL, Graefes Archiv, Bd. 79, Nr. 3, **1911**.
HIRSCHFELD, HANNA & HIRSCHFELD, LUDWIG, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 14, H. 4, **1912**.
HIRSCHFELDER, Journ. of. exper. med., Vol. 12, Nr. 5, **1910**.
HIRSCHBERG, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 55, Nr. 16, **1910**.
HIRSCHBERG, A., Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 15.
HIRSCHLAFF, ebd., **1902**.
HOFFMANN, ebd., **1910**, Nr. 42.
[1] HOLOBUT, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, **1909**.
[2] — ebd., Bd. 4, **1909**.
HOLTERBACH, Oesterr. Wochenschr. f. Tierheilk., **1911**, Nr. 24.
HORWITZ, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 22.
HUTINEL, Presse méd., **1910**.
HUTINEL & DARRÉ, Journ. méd. franç., Sept. **1910**.
INER, Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 33.
INOMATA, Saikingaku-Zassi, **1910**, Nr. 178.
IRONS, E., Journ. of inf. diseas., Vol. 11, Nr. 1, **1912**.
[1] ISAAC, Ergebn. d. wissensch. Med., **1910**, Nr. 2.
[2] — ebd., **1910**.
ISAJA, Il policlinico, Sez. chir., Vol. 17, **1910**.
ISHIOKA, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 107, **1912**.
IWASCHENZOFF, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 15, S. 806.
IZAR & FAGIUOLI, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13, **1912**.
IZAR & PATANÉ, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 14, H. 4, **1912**.
JACOBSON, C. r. soc. biol., T. 70, Nr. 16, **1911**.
JACOBSTHAL, 6. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrob., Berlin **1912**.
JAROSCH, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 15, Nr. 2, **1909**.
[1] JOACHIMOGLU, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, H. 4, **1910**.
[2] — ebd., Bd. 14, H. 3, **1912**.
JOANNOVIČ, Wien. klin. Wochenschr., **1909**.
JOANNOVIČ & KAPSAMMER, Berl. klin. Wochenschr., **1907**.
JOCHMANN, ebd., **1910**, Nr. 43.
JOHANNESEN, Deutsche med. Wochenschr., **1895**, Nr. 51.
JOHNSTONE, Journ. of cutan dis., Vol. 30, p. 136, **1912**.
JOHNSTONE, Journ. of obstetrics and gyn. of the Brit. Emp., Vol. 19, **1911**.
JONESCO-MIHAÏESTI, C. r. soc. biol., T. 70, Nr. 11, **1911**.
[1] JOSEPH, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, Nr. 5, **1909**.
[2] — Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 17, H. 3, **1910**.
JOUSSET, C. r. soc. biol., T. 69, Nr. 34, **1910**.
JURASZ, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, S. 1037, **1912**.
KALMING, Arch. f. Veterin., **1891**.
[1] KAMANN, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 5, **1911**.
[2] — ebd., Bd. 12, H. 2, **1912**.
[1] KAPSENBERG, ebd., Orig., Bd. 12, S. 477, **1912**.
[2] — ebd., Orig., Bd. 13, H. 1, **1912**.
KARASAWA, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910**.
[1] KARSNER, Centralbl. f. Bakt., I., Orig., Bd. 61, **1911**.
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 14, S. 81—90, **1912**.
KARSNER & NUTT, Journ. of the Americ. med. assoc., Vol. 57, Nr. 13, **1911**.
KAWASAKI, Mitt. d. med. Ges. Osaka, Vol. 9, H. 12, **1910**.
[1] KELLING, Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 12.
[2] — Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 32.
KEYSSELITZ & MEYER, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., **1908**.

Keysser, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, Beih., **1911**.
[1] Kinyoun, ref. Centralbl. f. Bakt. Ref., Bd. 40, **1907**.
[2] — ref. ebd., **1907**.
[1] Királyfi, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 71, **1910**.
[2] — Magyar Orvosi Arch., **1910**, Nr. 5.
Kiutsi, Centralbl. f. Gynäkol., **1912**, Nr. 30.
[1] Klausner, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 27.
[2] — ebd., **1910**, Nr. 38.
[3] — ebd., **1911**, Nr. 3.
[1] Klein, Wien. klin. Wochenschr., **1903**, S. 516.
[2] — ebd., **1905**, Nr. 41.
[1] Kleinschmidt, Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 10, Nr. 8, **1911**.
[2] — 84. Vers. deutsch. Naturf. u. Aerzte, Münster **1912**.
Klemperer, Therapie d. Gegenwart, Sept. **1908**.
Klimmer & Kiessig, Zeitschr. f. Tiermed., **1909**, Nr. 4.
Kling, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13, **1912**.
Klug, Pflügers Arch., Bd. 48, **1891**.
Knorr, Exper. Unters. üb. d. G. d. H. d. Tetanus, Habil.-Schr., Marburg **1895**.
[1] Knöpfelmacher, Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 45.
[2] — Wien. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 39.
[3] — Handb. von Kraus-Levaditi, **1908**.
[4] — Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 2.
[5] — Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther., Bd. 4, **1908**.
Knox, Moss & Brown, Journ. of exper. med., Bd. 12, Nr. 4, **1910**.
[1] Koch, R., Deutsche med. Wochenschr., **1890**.
[2] — Intern. med. Kongr., Berlin **1890**.
[3] — Deutsche med. Wochenschr., **1891**, Nr. 3.
[4] — ebd., **1897**.
Koch, Apoth.-Zeitung, Berlin **1911**, Nr. 1.
[1] Konstansoff, C. r. soc. biol., T. 72, Nr. 7, p. 263, **1912**.
[2] — Russky Wratsch, **1912**, Nr. 22.
v. Körösy, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 69, **1910**.
Kossel, ebd., Bd. 25, **1898**, Bd. 40, **1904**, Bd. 44, **1905**.
Koudelka, Oesterr. Wochenschr., f. Tierheilk., **1911**, Nr. 12.
Krannhals, St. Petersb. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 48.
[1] Kraus, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, **1909**.
[2] — ebd., Bd. 8, Nr. 3, **1910**.
[3] — 3. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., **1909**.
[4] — Klin.-therap. Wochenschr., **1912**, Nr. 19, S. 37.
Kraus & Amiradžibi, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, Nr. 5, **1909**.
Kraus & Doerr, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 28.
Kraus, Doerr & Sohma, ebd., **1908**, Nr. 30.
Kraus & Müller, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, Nr. 3, **1910**.
Kraus & Novotny, ebd., Bd. 3, **1909**.
Kraus & v. Stenitzer, Wien. klin. Wochenschr., **1907**.
Kraus & Sternberg, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 32.
[1] Kraus & Volk, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, **1909**.
[2] — — ebd., Bd. 3, **1909**.
[3] — — Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 8.
[4] — — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, Nr. 5, **1910**.
[1] Krause, Journ. of med. research., Vol. 17, Nr. 2, **1910**.
[2] — ebd., Vol. 17, 275, **1910**.
[3] — ebd., Vol. 24, Nr. 3, **1911**.
[4] — Bull. John Hopkins Hosp., Vol. 22, p. 250, **1911**.
[1] Krehl & Matthes, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 35, **1895**.
[2] — — ebd., Bd. 36, **1905**.
Kretz, Zeitschr. f. Heilk., **1902**, Nr. 23.
Kreuter, Arch. f. klin. Chir., Bd. 90.
Kruse, W., Allg. Mikrobiol., Leipzig **1910**, S. 914.
[1] Krusius, Arch. f. Augenheilk., Bd. 47, Nr. 1, **1910**
[2] — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910**.
Kumagai, ebd., Orig., Bd. 14, H. 3, **1912**.
[1] Kümmell, Graefes Arch., Bd. 67, **1910**.
[2] — ebd., Bd. 81, H. 3, S. 486, **1912**.
Kyrle, Arch. f. Dermat. u. Syphilis, Orig., Bd. 113, S. 541, **1912**.
Lambert, Ancel & Bouin, C. r. soc. biol., T. 71, p, 350, **1911**.

[1] Landmann, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 20.
[2] — ref. ebd., **1911**, Nr. 17.
[3] — Beitr. z. klin. Chir., Bd. 79, S. 209—219, **1911**.
Landois, Die Transfusion des Blutes, Leipzig **1875**.
Landsteinbr, Weich. Jahresb., Bd. 6, **1911**.
Landsteiner & Welecki, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, **1911**.
Landsteiner & Prášek, ebd., Bd. 10, H. 1/2, **1911**.
Lassablière, C. r. soc. biol., T. 62, **1907**.
[1] Lassablière & Richet, ebd., **1909**.
[2] — — ebd., T. 70, Nr. 10, **1911**.
[3] — — ebd., Nr. 15.
Laroche, Richet fils & St. Girons, ebd., T. 70, p. 169, **1911**.
Lattes, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, H. 2, **1912** und Giorn. R. acad. med. Torino, Vol. 74, **1911**.
[1] Launoy, C. r. soc. biol., T. 72, p. 815, **1912**.
[2] — ebd., T. 72, H. 10, p. 403, **1912**.
Learch, Journ. of chem., Vol. 5, **1908**.
Lebailly, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, H. 1, **1912**.
Lefmann, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., Bd. 11, **1908**.
Lehndorff, Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 4, **1906**.
Leibkind, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 32.
[1] Lémaire, Recherches clin. et expér. s. l. séro.-thér., Thèse de Paris **1905**.
[2] — C. r. soc. biol., T. 63, **1907**.
[3] — ebd., Nr. 28.
Lenzmann, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild., **1911**, Nr. 20, S. 616.
Lépine, Semaine méd., **1905**.
[1] Lesné & Dreyfus, C. r. soc. biol., T. 67, Nr. 10, **1909**.
[2] — — ebd., T. 67, Nr. 30, **1909**.
[3] — — ebd., T. 67, **1909**.
[4] — — ebd., T. 68, Nr. 22, **1910**.
[5] — — ebd., T. 70, Nr. 4, **1911**.
[6] — — ebd., T. 71, Nr. 26, **1911**.
[7] — — ebd., T. 72, Nr. 7, p. 286, **1912**.
Levaditi, Weichardts Jahresber. üb. 1907, Bd. 3, **1908**.
Levaditi & Mutermilch, C. r. soc. biol., T. 64 u. 65, **1908**.
Levaditi & Raijchmann, ebd., T. 67, Nr. 23, **1909**.
Leube, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med., **1895**.
Lewin, Zeitschr. f. Krebsf., Bd. 11, S. 352, **1912**.
[1] Lewis, Journ. of exper. med., Vol. 10, Nr. 1, **1908**.
[2] — ebd., Vol. 10, Nr. 5, **1908**.
[3] — Proc. of the soc. f. exper. bact. a. med., zit. nach Otto.
v. Lhoták, Lékařské Rozhledy, Bd. 19, p. 3, **1912**.
Lichtenstein, Arch. f. Gynäk., Bd. 95, H. 1. **1911**.
Liepmann, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 28.
Linser, Arch. f. Derm. u. Syph., Orig., Bd. 113, **1912**.
Lissovskaja, Russky Wratsch, **1911**, Nr. 5.
[1] Livierato, Ann. dell' Inst. Maragliano, Vol. 3, **1909**.
[2] — ebd., Vol. 4, **1910**.
[3] — Centralbl. f. Bakt. Orig., Bd. 55, Nr. 6, **1910**.
[4] — ebd., Bd. 53, Nr. 3, **1910**.
[5] — ebd., Bd. 57, Nr. 5, **1911**.
[6] — ebd., Bd. 62, S. 287, **1912**.
[1] Lockemann & Thies, 4. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1910**.
[2] — — Biochem. Zeitschr., Bd. 25, **1910**
Loeb, L., Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, H. 2, **1912**
Loening, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 66, S. 84, **1911**.
[1] Loewit, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. 65, **1911**.
[2] — ebd., Bd. 65, S. 337, **1911**.
[3] — ebd., Bd. 68, S. 83, **1912**.
[4] — ebd., Bd. 65, H. 5/6, **1911**.
Loewit & Bayer, ebd., Bd. 69, **1912**.
Löffler, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, Nr. 1, **1910**.
[1] Lombardo, Giorn. Ital. Mal. veneree, Vol. 52, p. 70, **1911**.
[2] — Soc. med. chirurg. Modena, 10. Febr. **1911**.
Lommel, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 58, **1908**.

[1] Löwenstein, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 5.
[2] — Handb. v. Kraus-Levaditi, Bd. 2, **1908**, u. I. Erg.-Bd., **1911**.
Löwenstein & E. P. Pick, Biochem. Zeitschr., Bd. 31, **1911**.
[1] Löwenstein & Rappaport, Deutsche med. Wochenschr., **1904**, Nr. 23.
[2] — — Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 5, **1904**.
Loewi & Meyer, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Suppl.-Bd., **1908**.
Lothes, Berl. tierärztl. Wochenschr., **1909**, Nr. 33.
Lubbers, Dissert. Amsterdam **1911**.
Lublinski, Deutsche med. Wochenschr., **1894**, Nr. 45.
Lucas & Gay, Journ. of med. research., **1909**.
Luckhardt & Becht, The Americ. journ. of phys., Vol. 28, Nr. 5, **1911**.
[1] Lura, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13, H. 1, **1912**.
[2] — ebd., Bd. 12, S. 467, **1912**.
[3] — ebd., Bd. 12, S. 701, **1912**.
[4] — ebd., Bd. 14, H. 3, **1912**.
Lüdke, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 4, **1909**.
Lüdke & Sturm, Arch. f. klin. Med., Bd. 100, **1910**.
Lüthje, Ergebn. d. Phys., **1908**.
Mac Keen, Boston med. and surg. journ., **1911**, Nr. 14, p. 503.
Mc Neil, British med. journ., Vol. 2, **1909**.
Mann, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 32.
[1] Manoiloff, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 3/4, **1911**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Orig., I., Bd. 63, H. 7, S. 564, **1912**.
[3] — Wien. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 43.
[1] Manwaring, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, Nr. 1, **1910**.
[2] — ebd., Bd. 8, Nr. 5/6, **1910**.
Maragliano, Il Policlinico, Sez. chir., Vol. 17, **1910**.
Marbé, Compt. rend. soc. biol., T. 71, p. 181 u. 357, **1911**.
[1] Marbé & Rachewski, C. r. soc. biol., T. 69, Nr. 36, **1910**.
[2] — — ebd., T. 70, H. 21/22, **1911**.
[3] — — ebd., T. 71, H. 26, **1911**.
[4] — — ebd., T. 71, Nr. 34, **1911**.
[5] — — ebd., T. 71, p. 179.
Marcora, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 12, S. 595, **1912**.
Marfan, Leçons sur la diphtherie, Paris **1906**.
Marfan & Lémaire, Rev. mens. des mal. de l'enf., Janv. **1907**.
Marfan & le Play, Bull. soc. méd. des hôp., März **1904**.
Marie & Tieffenau, C. r. soc. biol., T. 64, **1908**.
Markoff, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 72, S. 275, **1912**.
Martinet, La Presse med., **1910**, Nr. 36.
Marxer, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13, S. 309, **1912**.
Massone, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 52, S. 2333.
Mathes, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 19.
Matthes, Arch. f. klin. Med., Bd. 54, **1895**.
Matwejeff, Weterinarij Wratsch, **1909**, Nr. 38.
Maunu af Heurlin, C. r. soc. biol., T. 71, Nr. 28, **1911**.
Mayer & Linser, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 52 u. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden **1911**.
Mello, C. r. soc. biol., T. 71, Nr. 27, **1911**.
Meltzer, Journ. of the Amer. med. assoc., T. 55, Nr. 12, **1910**.
Menard, C. r. soc. biol., T. 72, p. 980, **1912**.
Mendel & Kleiner, Amer. journ. of phys., Vol. 26, H. 6, **1910**.
Mendel & Rockwood, ebd., Vol. 12, **1904**.
Menzer, Med. Klinik, **1905**.
Menzer, A., Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 33.
Mertens, Münch. med. Wochenschr., **1911**, S. 2067.
Metschnikoff, L'immunité dans les mal. infect. Paris **1901**.
Metzner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 68, H. 2, S. 110, **1912**.
Meyer & Gottlieb, D. exp. Pharmakol. a. G. d. Arzneib., Berlin **1911**.
[1] Michaelis, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, Nr. 1, **1909**.
[2] — Oppenh. Handb. d. Biochemie, die Artikel „Präzipitine“ u. „Anaphylaxie“, **1909**.
Michaelis & Eisner, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, Nr. 4, **1910**.
Michaelis & Fleischmann, Med. Klinik, **1906**, Nr. 1.
Michaelis & Rona, Pflügers Arch. f. Physiol., Bd. 121, 123 u. 124, **1909** u. **1910**.
Michail, Inaug.-Diss., Bukarest.

MICHELI, Giorn. R. Accad. med. Torino, Vol. 73, **1910.**
[1]MIESSNER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, Nr. 5/6, **1910.**
[2]— ebd., Bd. 56, Nr. 2, **1910.**
[1]MINET & BRUYANT, C. r. soc. biol., T. 71, Nr. 26, **1911.**
[2]— — ebd., T. 71, p. 166.
[1]MINET & LECLERQ, ebd., T. 70, Nr. 7, **1911.**
[2]— — ebd., Bd. 70, Nr. 13, **1911.**
[3]— — Ann. d'hyg. publ., T. 16, p. 62, **1911.**
[4]— — ebd., T. 15, p. 428.
[5]— — C. r. soc. biol., T. 72, Nr. 14, **1912.**
[6]— — ebd., T. 73, p. 166, **1912.**
[1]MITA, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, H. 23, **1910.**
[2]— ebd., Bd. 11, H. 5, **1911.**
MIYAJI, ebd., Orig., Bd. 13, **1912.**
[1]MODRAKOWSKI, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 69, H. 2, **1912.**
[2] Lwowski Tygodnik lekarski, Bd. 7, p. 418, **1912.**
[1]MOLDOVAN, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 52.
[2]— Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 35/36.
MONGOUR, C. r. soc. biol., T. 72, Nr. 11, p. 475, **1912.**
MORAWITZ, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 6.
MORESCHI, Berl. klin. Wochenschr., **1905.**
MORESCHI & PERUSSIA, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 3/4, **1911.**
[1]MORESCHI & TADINI, Pathologica, Vol. 3, p. 385, **1911.**
[2]— — Il Policlin., Sez. med., Vol. 18, **1911.**
MORESCHI & VALLARDI, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 1, **1911.**
[1]MORGENROTH, Ehrlichs ges. Abhandl z. Immunitätsf., **1904.**
[2]— Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 21.
[1]MORI, Biochem. e ther. sperim., Vol. 1, Nr. 1, **1909.**
[2]— ebd., Vol. 2, **1910.**
[1]MORO, Centralbl. f. Bakt., **1904.**
[2]— Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 39.
[3]— Ergebn. d. path. Anat. Lubarsch-Ostertag, Jahrg. 14, **1910.**
[4]— Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 5.
[5]— ebd., Nr. 9.
[6]— Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk., Köln **1908.**
[7]— Beitr. z. Klin. d. Tuberk., Bd. 12, Nr. 2, **1909.**
[8]— Verhandl. d. ärztl. Vereins München, 3. März **1909.**
[9]— Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 5.
MORO & DOGANOFF, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 31.
MORO & STHEEMANN, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 28.
MORO & TOMONO, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, H. 5, **1911.**
MORUZZI & REPACI, C. r. soc. biol., T. 68, Nr. 9, **1910.**
MOSBACHER, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 22.
MOSCHCOWITZ, New York med. journ., **1911**, Nr. 1 u. 3.
MOSS, Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 55, Nr. 9, **1910.**
MOSS & BROWN, John Hopk. Hosp. Bull., Vol. 22, p. 258, **1911.**
MOUSSU, Bull. de la soc. centr. de méd. vét., 18. Juli **1907.**
MUNK, Med. Klinik, Jahrg. 7, S. 784.
[1]MÜLLER, P. TH., Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, H. 1/2 u. Bd. 11, H. 2, **1911.**
[2]— Arch. f. Hyg., Bd. 75, H. 7, **1912.**
[3]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 14, H. 4, **1912.**
MÜLLER, R. & SUESS, Wiener klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 16, und **1911**, Nr. 16.
MÜLLER, R., Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, H. 3, **1911.**
MÜLLER, GAEHTGENS & AOKI, ebd., Bd. 8, Nr. 5/6, **1910.**
MUTERMILCH, C. r. soc. biol., T. 72, p. 56, **1912.**
[1]NADEJDE, C. r. soc. biol., T. 69, Nr. 28, **1910.**
[2]— ebd., T. 70, Nr. 8, **1911.**
NAUNYN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 1.
[1]NETTER, C. r. soc. biol., T. 60, **1906.**
[2]— ebd., T. 67, Nr. 26, **1909.**
[3]— ebd., T. 69, **1910.**
[4]— Bull. de la soc. méd. des hôp. de Paris, T. 28, p. 401, **1912.**
[1]NETTER & DEBRÉ, ebd., T. 66, Nr. 21, **1909.**
[2]— — ebd., T. 67, Nr. 25, **1909.**
NETTER & GENDRON, ebd., T. 70, **1910.**

NETTER & PORAK, C. r. soc. biol., T. 72, Nr. 26 u. 27, **1912**.
— — & TOURAINE, ebd., T. 70, p. 625, 708 u. 739, **1911**.
NEUFELD, 3. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Wien **1909**.
[1] NEUFELD & DOLD, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 2.
[2] — — ebd., **1911**, Nr. 24.
[3] — — Arb. aus d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 38, H. 3, S. 275, **1911**.
NEUFELD & HAENDEL, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, **1909**.
NEUWELT, Journ. of the Amer. med. assoc., Vol. 15, Nr. 14, **1910**.
[1] NICOLLE, Annal. Pasteur, **1906**, Nr. 10.
[2] — ebd., **1907**, T. 22.
[3] — ebd., **1908**.
NICOLLE & ABT, ebd., Bd. 22, **1908**.
[1] NICOLLE & POZERSKI, ebd., **1908**.
[2] — — C. r. soc. biol., T. 68, Nr. 23, **1910**.
NINNI, La riforma medica, 2. März **1912**.
NOBÉCOURT, C. r. soc. biol., T. 66, Nr. 18, **1909**.
NOBÉCOURT & PAISSEAU, ebd., T. 67, Nr. 27, **1909**.
[1] NOLF, Bull. de l'acad. roy. de Belgique, **1910**, Nr. 8.
[2] — Arch. intern. de physiol., Vol. 10, Nr. 1, **1910**.
NOLF & HONGARDY, ebd., Vol. 2, **1904**.
[1] NOVOTNY, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, **1909**.
[2] — ebd., Bd. 4, **1909**.
[1] NOVOTNY & SCHICK, ebd., Bd. 3, **1909**.
[2] — — ebd., Bd. 4, Nr. 4, **1909**.
[3] — — ebd., Bd. 9, Nr. 2, **1911**.
NOURNEY, Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 29.
OBERMEYER & E. P. PICK, ebd., **1906**, Nr. 12.
OHKUBO, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, Nr. 1, **1910**.
OHLMACHER, Journ. of med. research., Vol. 19.
OHNACKER, Therapie d. Gegenw., **1909**, Nr. 11.
[1] ONAKA, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, Nr. 2/3, **1910**.
[2] — ebd., Bd. 7, Nr. 4, **1910**.
OPPENHEIM, Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 32.
OPPENHEIMER, Hofm. Beitr. z. chem. Phys. u. Path., Bd. 4, **1903**.
ORDREEWSKY, Westnik Obschestwenoij Weterin., **1909**, Nr. 3/4.
[1] ORSINI, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, Nr. 1, **1910**.
[2] — La Tuberculosi, **1910**, Nr. 7.
[1] OTTO, v. Leutholdsche Gedenkschr., Bd. 1, **1906**.
[2] — Münch. med. Wochenschr., **1907**.
[3] — Therapie d. Gegenw., **1908**, Nr. 1.
[4] — Handb. d. path. Mikr. KOLLE-WASSERMANN, 2. Erg.-Bd., **1908**.
PANICHI & VARNI, Virch. Arch., Bd. 201, H. 3, **1910**.
[1] PAPPENHEIM, Folia serologica, **1908**.
[2] — ebd., Vol. 6, Nr. 3, **1910**.
PARK & THRONE, Amer. journ. of the med. scienc., **1906**.
PATER, Bull. génér. de therap., Nov. **1910**.
[1] PAUTRIER & LUTEMBACHER, C. r. soc. biol., **1909**.
[2] — — Bull. et mém. soc. méd. des hôp., **1909**, Nr. 25.
PEARCE, Journ. of exper. medic., Vol. 12, p. 128, **1910**.
[1] PEARCE & EISENBREY, Journ. of infect. diseas., Vol. 7, Nr. 4, **1910**.
[2] — — Proc. soc. exp. biol. and med., **1909**, Nr. 7, p. 30.
[3] — — Am. Physicians and Surgeons, Vol. 8, p. 402, **1910**.
PEARCE & HOLMES, JACKSON, Journ. of infect. diseas., Vol. 3, p. 742.
PEARCE, KARSNER & EISENBERG, Journ. of exp. med., Vol. 14, p. 44, **1911**.
PÉCHÈRE, Bull. de la soc. des scienc. de Bruxelles, Nov. **1910**.
PEREIRA-CABRERA, Rev. de med. y cir. prat., Vol. 36, p. 169, **1911**.
PETRUSCHKY, Aerztl. Verein Danzig, Sitzg. v. 29. Okt. **1908**.
PFAUNDLER, Sitz.-Ber. d. Münch. Ges. f. Kinderheilk. v. 14. Juni **1907**.
[1] PFEIFFER, H., Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 18.
[2] — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 51, **1905**.
[3] — ebd., Bd. 54.
[4] — Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 1.
[5] — ebd., **1909**, Nr. 36.
[6] — ebd., **1909**, Nr. 40.
[7] — Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wissensch. Wien, III. Abt., Bd. 118, **1909**.
[8] — Verhandl. d. 81. Naturf.-Vers. Salzburg **1909**.

[9]PFEIFFER, H., Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, 1909.
[10]— ebd., Bd. 4, Nr. 6, 1909.
[11]— ebd., Bd. 8, Nr. 3, 1910.
[12]— Wien. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 42.
[13]— Viertelj. f. ger. Med., 3. Folge, Bd. 39, 1910.
[14]— Das Problem der Eiweißanaphylaxie, Jena 1910.
[15]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, H. 5/6, 1911.
[16]— Wien. klin. Wochenschr., 1911, Nr. 1.
[17]— ebd., Nr. 16.
[18]— Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. v. ABDERHALDEN, 1911.
[19]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 1, 1911.
[20]— Med. Klinik, Jahrg. 7, S. 820.
[21]— Mitteil. nat. Vers. Steiermark, Bd. 47, S. 321, 1911.
[1]PFEIFFER & FINSTERER, Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 28.
[2]— — ebd., 1909, Nr. 29.
[1]PFEIFFER & MITA, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, Nr. 4, 1909.
[2]— — ebd., Bd. 6, Nr. 1, 1910.
[3]— — ebd., Bd. 6, Nr. 5, 1910.
PFEIFFER, R., Weichardts Jahrb., Bd. 6, Abt. 1, 1911.
PFEIFFER, R., & BESSAU, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 56, 1910.
PFEIFFER, R., & FRIEDBERGER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, 1908.
PFEIFFER, R., & UNGERMANN, ebd., Bd. 50, H. 5, 1909.
PICK, E. P., siehe bei LÖWENSTEIN und OBERMEYER.
[1]PICK & YAMANOUCHI, Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 44.
[2]— — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, Nr. 5, 1909.
[3]— — ebd., Bd. 2, Nr. 5, 1909.
[1]PICKERT, Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 23.
[2]— ebd., 1909, Nr. 35.
PICKERT & LÖWENSTEIN, ebd., 1908, Nr. 52.
PINNA, Morgagni Ann., 53 Pt. 2 (Riv.), p. 481—496, 529–536.
PIORKOWSKI, Berl. med. Ges., 7. Dez. 1904.
[1]v. PIRQUET, Münch. med. Wochenschr., 1906.
[2]— Congrès intern. d'hyg., 1903.
[3]— Vers. deutscher Naturf., Cassel 1903.
[4]— Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., Bd. 1, 1904.
[5]— Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 28.
[6]— Wien. med. Wochenschr., 1907.
[7]— Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 24.
[8]— Klin. Studien über Vaccination etc., Wien 1907.
[9]— Allergie, Berlin 1910.
[10]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, H. 1, 1911.
[11]— Münch. med. Wochenschr., 1911, Nr. 18.
[1]v. PIRQUET & SCHICK, Wien. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 26 u. 45.
[2]— — ebd., 1906, Nr. 17.
[3]— — Die Serumkrankheit, Wien 1905.
[4]— — Münch. med. Wochenschr., 1906.
PLATO-NEISSER, Arch. f. Derm., Bd. 60, 1902.
LE PLAY, C. r. soc. biol., T. 69, Nr. 34, 1910.
PLUMIER, Le scalpel et Liège méd., 10. Juni 1910.
POELS, Handel. v. h. 12. Neederl. Natuur- en Genees. Congres, Utrecht 1909.
[1]POHL, zit. nach EHRLICH, Ges. Arb. z. Immunitätsf., Berlin, Hirschwald 1904.
[2]— Arch. intern. de Pharmacodynamie et Thérapie, Vol. 7.
POLLACI, Osped. di Palermo, Vol. 2, Nr. 3, 1909.
PONNDORF, Münch. med. Wochenschr., 1912, Nr. 32.
[1]POPIELSKI, Pflügers Arch., Bd. 126, 1909.
[2]— ebd., Bd. 128, S. 191 u. 222, 1909.
[3]— Centralbl. f. Phys., 1910.
[4]— ebd., Bd. 24, H. 24, 1911.
[5]— Münch. med. Wochenschr., 1912, Nr. 10.
POPIELSKI & PANEK, Centralbl. f. Phys., Bd. 24, H. 25.
[1]PORTIER & RICHET, C. r. soc. biol., 1902.
[2]— — Trav. du lab. de physiol., T. 5, 1902.
POUJOL & DELANOË, C. r. soc. biol., T. 66, Nr. 14, 1909.
POZERSKI, C. r. soc. biol., T. 64, 1908.
[1]POZERSKI & POZERSKA, ebd., T. 70, 1911.
[2]— — ebd., T. 71, Nr. 25, 1911.

Preisich, Budapester Aerzteverein, 9. Sept. **1907**.
Preisich & Heim, Centralbl. f. Bakt. Orig., Bd. 31, **1902**.
Preti, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, **1910**.
[1] Přibram, 4. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1910**.
[2] — Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 102, S. 457, **1911**.
Pringsheim, Bioch. Zeitschr., **1908**.
Puntoni, Bull. scienc. med., **1911**.
Quarelli, Giorn. della R. Accad. di Torino, **1909**, Nr. 6–8.
Ranschoff, Journ. of the Americ. med. assoc.. Vol. 57, Nr. 2, **1911**.
[1] Ranzi, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, Nr. 1, **1909**.
[2] — Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 40.
[1] Raubitschek, ebd., **1909**, Nr. 50.
[2] — Verh. d. deutsch. pathol. Gesellsch., 14. Tag., **1910**.
Reiter, Beitr. z. richtigen Deut. d. e. Impfung, München **1866**.
Rembold, Deutsche med. Wochenschr., **1894**, Nr. 51.
[1] Remlinger, C. r. soc. biol., T. 62, **1907**.
[2] — ebd., T. 64, **1908**.
[3] — ebd., **1906**.
[1] Richet, ebd., **1902**.
[2] — Bull. de la soc. biol., **1903**.
[3] — C. r. soc. biol., **1904**, p. 129 u. 302.
[4] — Archivo di Fisiologia, Vol. 1, **1904**.
[5] — C. r. soc. biol., **1905**, p. 109.
[6] — ebd., **1905**, p. 112.
[7] — ebd., **1905**, p. 955.
[8] — Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 108, **1905**.
[9] — C. r. soc. biol., **1906**, p. 686.
[10] — ebd., **1907**, p. 643.
[11] — ebd., **1907**, p. 358.
[12] — Annal. Past., T. 21, **1907**.
[13] — C. r. soc. biol., T. 64, **1908**.
[14] — Trav. du labor. de physiol., T. 6, **1909**.
[15] — Annal. Past., T. 22, **1908**.
[16] — Arch. intern. de pharmacodyn. et de thér., T. 18, **1908**.
[17] — Presse méd., April **1909**.
[18] — C. r. soc. biol., T. 66, Nr. 18, **1909**.
[19] — ebd., T. 66, p. 1005, **1909**.
[20] — Presse méd., **1909**, Nr. 28.
[21] — Ann. Past., T. 23, Nr. 10, **1909**.
[22] — C. r. soc. biol., März **1910**.
[23] — ebd., T. 67, Nr. 12, **1910**.
[24] — ebd., T. 68, Nr. 17, **1910**.
[25] — Ann. Past., T. 24, Nr. 8, **1910**.
[26] — C. r. soc. biol., T. 70, Nr. 2, **1911**.
[27] — Journ. méd. franç., Sept. **1910**.
[28] — C. r. soc. biol., T. 69, Nr. 24, **1910**.
[29] — ebd., T. 70, Nr. 8, **1911**.
[30] — L'anaphylaxie, Paris, Alcan, **1911**.
[31] — Ann. Pasteur, T. 25, Nr. 8, **1911**.
[32] — C. r. soc. biol., T. 72, Nr. 21, **1912**.
Richet & Héricourt, C. r. soc. biol., **1898**.
Richet & Portier, ebd., **1902**, S. 170.
Rist, ebd., T. 55, **1903**.
v. Ritter, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 55, **1902**.
[1] Ritz, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, Nr. 3, **1911**.
[2] — ebd., Orig., Bd. 12, S. 644, **1912**.
[1] Ritz & Sachs, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 22.
[2] — — Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 50, Beih., **1911**.
[1] Rodet & Courmont, La Province méd., **1891**, Nr. 12.
[2] — ebd., **1891**, Nr. 41.
[1] Roger, La Semaine méd., **1891**, Nr. 34.
[2] — C. r. soc. biol., T. 73, **1912**.
Rolly, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 37, S. 2121–2123, **1911** und Nr. 47, S. 2186–2189.

[1]Römer, Beitr. z. Klinik f. Infektionskrankh. d. Haustiere, Bd. 6, Nr. 6, **1909**.
[2]— Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 18.
[3]— Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 33.
[4]— Graefes Arch., Bd. 81, S. 367, **1912**.
Römer & Gebb, ebd., Bd. 82, S. 504, **1912**.
Römer & Joseph, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 28.
Roepke, Zeitschr. f. Medizinal-Beamte, Bd. 23, Nr. 5 u. 18.
Roepke & Busch, Beitr. z. Tuberk., Bd. 14, **1909**.
Rolleston, Practitioner, Vol. 74.
Romme, Rév. génér. des scienc., T. 20, **1909**.
Rosanow, Medizinskoje Obosrenje, **1912**, Nr. 7.
Rosenau & Amos, Journ. of med. res., Vol. 25, Nr. 1, **1911**.
[1]Rosenau & Anderson, Journ. of Americ. med. assoc., Vol. 42, **1906**.
[2]— — Hyg. Labor. Washington Bull., Nr. 29, **1906**.
[3]— — Journ. of med. research., Vol. 15, **1906**.
[4]— — Journ. of infect. diseas., Vol. 4, **1907**.
[5]— — Journ. of med. research., **1907**, Nr. 16.
[6]— — Hyg. Labor. Washington Bull., **1907**, Nr. 36.
[7]— — ebd., **1907**, Nr. 38.
[8]— — Journ. of infect. diseas., Vol. 5, **1908**.
[9]— — Hyg. Labor. Washington Bull., **1908**, Nr. 45.
[10]— — Journ. of Amer. med. assoc., **1908**, Nr. 19.
[11]— — Hyg. Labor. Washington Bull., **1909**, Nr. 50.
[1]Rosenow, Journ. of the Americ. med. assoc., Vol. 57, Nr. 4, **1911**.
[2]— ebd., Vol. 57, Nr. 9, p. 285, **1911**.
[3]— Journ. of infect. diseas., Vol. 10, Nr. 1, p. 113, **1912**.
[4]— ebd., Vol. 9, Nr. 2, p. 191, **1911**.
Rosenthal, Gynäk. Rundschau, Bd. 6, S. 245, **1912**.
Rosenthal, E., Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 15, H. 1, **1912**.
[1]Rostoski, Münch. med. Wochenschr., **1902**.
[2]— Deutsche med. Wochenschr., **1903**.
[3]— Ref. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 32.
Rovere, Arch. génér. de méd., **1905**.
Rozenblat, Przeglad Lekarski, **1911**, Nr. 22.
Ruppel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 26, **1899**.
Rusznyák, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 4.
Rübsamen, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 59, **1908**.
Ryfkogel, Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 55, Nr. 20, **1910**.
Saathoff, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 40.
[1]Sacerdotti, Arch. ital. de biol., T. 56, Fasc. 1, p. 1, **1911**.
[2]— Arch. sc. med. Torino, Vol. 35, p. 127—148, **1911**.
Sacharoff, Medizinskoje Obosrenije, **1909**, Nr. 4.
[1]Sachs, 5. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Dresden **1911**.
[2]— 6. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1912**.
Saeli, Biol. Centralbl., **1905**.
Salomonson & Madsen, Annal. Past., **1897**.
[1]Salus, Med. Klinik, **1908**, Nr. 27.
[2]— ebd., **1909**, Nr. 14.
[3]— Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 48.
[4]— Fortschr. d. Med., Bd. 27, Nr. 14, **1909**.
[5]— Med. Klinik, **1911**, Nr. 25.
[6]— ebd., **1912**, Nr. 33.
Santesson, Arch. f. Physiol., Bd. 25, Nr. 1—3.
Sata, Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 18, Nr. 1, S. 1, **1911**.
Sattler, Arch. f. Augenheilk., Bd. 54, Nr. 4, **1909**.
Sauerland, Berl. klin. Wochenschr., Bd. 49, S. 629, **1912**.
Savini & Savini-Castano, C. r. soc. biol., T. 70, Nr. 24/25, **1911**.
Scheidemantel, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 43.
[1]Schenk, ebd., **1910**, Nr. 17.
[2]— ebd., Nr. 48.
[3]— Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 15.
[4]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910**.
[1]Schern, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., Bd. 36, **1910**.
[2]— Berl. tierärztl. Wochenschr., **1911**, Nr. 7 u. 42.

[1] SCHICK. Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk., Cassel **1903**.
[2] — Jahrb. f. Kinderheilk., **1905**.
[3] — Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 10.
[4] — Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk., Köln **1908**.
SCHIPPERS, Neederl. Tijdschr. v. Geneesk., 2. Hälfte, **1909**, Nr. 21.
SCHIPPERS & WENTZEL, Centralbl. f. inn. Med., **1910**, Nr. 28.
[1] SCHITTENHELM, Weichardts Jahresber., Bd. 6, 1. Abt., **1911**.
[2] — Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, S. 489, **1912**.
SCHITTENHELM & BRASCH, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., **1911**.
[1] SCHITTENHELM & STRÖBEL, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. 11, S. 102—107. **1912**.
[2] — ebd., S. 108—111, **1912**.
[1] SCHITTENHELM & WEICHARDT, Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 34.
[2] — — ebd., **1911**, No. 16.
[3] — — Centralbl. f. d. g. Ph. u. P. d. Stoffwechsels, **1910**, Nr. 17.
[4] — — Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 19.
[5] — — Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 11, H. 1, **1912**.
[6] — — Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 59, Nr. 2, S. 67, **1912**.
[7] — — ebd., Jahrg. 59, S. 1089, **1912**.
[8] — — Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. 10, S. 448, **1912**.
[9] — — ebd., Bd. 11, S. 69, **1912**.
[10] — — Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 14, Nr. 6, **1912**.
SCHITTENHELM, WEICHARDT & GRIESHAMMER, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap., Bd. 10, **1912**.
SCHITTENHELM, WEICHARDT & HARTMANN, ebd.
[1] SCHLECHT, Kiel. med. Gesellsch., 17. Febr. **1909**.
[2] — Deutsches Arch. f. klin. Med., **1910**.
[3] — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 67, S. 137, **1912**.
[4] — Verh. d. deutschen Kongr. f. innere Med., Bd. 29, **1912**.
SCHLECHT & SCHWENKER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 68, H. 3, **1912**.
SCHMIDT, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13, **1912**.
SCHMORL, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 32.
SCHOFIELD, ref. Lancet, **1908**.
SCHÖNE, Münch. med. Wochenschr., Bd. 59, S. 457, **1912**.
SCHÖNHERR, Fortschr. d. Med., **1910**, Nr. 3.
[1] SCHREIBER, Arch. de méd. des enf., T. 14, Nr. 4, **1911**.
[2] — Münch. med. Wochenschr., Bd. 59, S. 905, **1912**.
[1] SCHULTZ, W. H., Journ. of pharm. and exper. ther., Vol. 1, Nr. 3, **1910**.
[2] — ebd., Vol. 2, p. 221, **1910**.
[3] — ebd., Vol. 3, p. 299, **1912**.
[4] — Hygienic Laboratory, Bulletin, **1912**, Nr. 80.
SCHULTZ, W. H. & JORDAN, Journ. of pharm. and exp. therap., Vol. 2, p. 375, **1911**.
[1] SCHULZ, W., Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 21.
[2] — ebd., 48. Jahrg., S. 934—936.
SCHÜRER & STRASSMANN, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 12, Nr. 2, **1912**.
SCHÜRMANN, Fortschr. d. Med., **1911**, Nr. 44.
SCHÜRMANN & SONNTAG, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, Nr. 4, **1911**.
SCHÜTZE, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 42, S. 1882.
[1] SCOTT, Journ. of Path. and Bact., Vol. 14, **1909**.
[2] — ebd., Bd. 15, **1910**.
SEBASTIANI, Lo sperimentale, Vol. 66, Nr. 2/3, **1912**.
[1] SEGALE, Pathologica, Vol. 3, p. 265, 323, 403, **1911**.
[2] — ebd., Vol. 4, p. 12 u. 76, **1912**.
[1] SEITZ, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, **1911**.
[2] — Bd. 14, S. 91—102, **1912**.
[1] SELIGMANN, ebd., Bd. 9, Nr. 1, **1911**.
[2] — ebd., Bd. 14, H. 4, **1912**.
[1] SELLEI, Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 34/35.
[2] — Orvosi hetilap. **1909**.
[3] — Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 40.
[4] — Zeitschr. f. Urologie, **1910**, H. 4.
[5] — Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 12.
[6] — Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 24.
SELTER, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910**.
SEVESTRE, Soc. des hôpit., **1895**.

[1]Shaw, Lancet, 16. III. **1912.**
[2]— Practitioner, Vol. 87, Nr. 6, p. 818, **1911.**
Sicard, La Presse méd., **1910**, Nr. 95.
Siegert, Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk., Salzburg **1909.**
Siegheim, Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 45.
Silberschmidt, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte, **1912**, H. 18.
[1]Simon, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, H. 4, **1909.**
[2]— Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte, Nr. 26, **1911.**
[1]Sirenskij, ebd., Bd. 12, H. 3, **1912.**
[2]— Westnik obschestw. Weterinarii, **1912**, Nr. 2.
Sittler, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 50.
[1]Slatineanu & Ciuca, C. r. soc. biol., **1910**, p. 903.
[2]— — ebd., T. 71, Nr. 27, **1911.**
[3]— — ebd., T. 71, p. 205.
[4]— — ebd., T. 71, p. 279.
[1]Slatineanu & Danielopolu, ebd., T. 64, 418, **1908.**
[2]— — ebd., p. 652.
[3]— — ebd.
[1]Sleeswijk, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 2, Nr. 6, S. 132, **1909.**
[2]— ebd., Bd. 2, S. 133, **1909.**
[3]— ebd., Bd. 7, Nr. 5, **1910.**
[4]— ebd., Bd. 5, **1910.**
[5]— Neederl. Tijdschr. v. Geneesk., 1. Hälfte, **1910**, Nr. 4.
Sloan, Brit. med. journ., Bd. 3, **1910.**
[1]Smith, Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 27, **1906.**
[2]— Journ. of med. research., **1904**, Nr. 22.
[1]Sobernheim, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910.**
[2]— Handb. Kraus-Levaditi, I. Erg.-Bd., Jena **1911.**
Sorgo, Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 22.
Stadelmann & Wolff-Eisner, Münch. med. Wochenschr., **1907.**
Stanculeanu & Nita, C. r. soc. biol., T. 67, Nr. 23, **1909.**
Starling, Journ. of phys., Vol. 17, **1894.**
Steffenhagen & Clough, Berl. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 46.
[1]Stein, Arch. f. Dermat., Bd. 97, **1909.**
[2]— Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 35.
Stejskal, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 25, H. 1, **1904.**
de Stella, Arch. intern. de Laryngol., T. 29, **1910.**
Stepanoff, Weterinarij Wratsch, **1910**, Nr. 1/2.
Steinson, Journ. of med. research., Vol. 23, **1910.**
Stötter, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 6, **1911.**
Strauss & Gamaleia, Arch. de méd. expér., **1899.**
[1]Ströbel, Münch. med. Wochenschr., **1912**, S. 1538 u. 1767.
[2]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13, H. 1, **1912.**
Strzygowski, Rev. suisse de méd., **1910.**
[1]Studzinski, C. r. soc. biol., T. 71, **1911.**
[2]— Centralbl. f. Phys., **1910**, Nr. 22.
[3]— Przeglad Lekarski, **1911**, Nr. 10.
Studzinsky, Medizinskoje Obosrenije, Bd. 75, Nr. 4, **1911.**
Stühmer, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, S. 983, **1912.**
Szekeres, Wiener klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 24.
Taylor, Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 56, Nr. 6, **1911.**
Teague, The Philippine journ. of science, Vol. 4, **1910.**
[1]Thies, Centralbl. f. Gynäk., Bd. 34, **1910.**
[2]— Arch. f. Gynäk., Bd. 92, H. 2, **1911.**
Thomas & Terribery, Med. record, Vol. 80, Nr. 6, p. 264, **1911.**
[1]Thomson, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, **1909.**
[2]— Ugeskr. f. Laeger, **1909**. Nr. 1.
[3]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, **1909.**
[4]— Hospitalstidende, **1909**, Nr. 37.
Thompson & Marchilden, Centralbl. f. Bakt. Orig., Bd. 48, Nr. 4, **1908.**
Titze, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., Bd. 20, Nr. 4, **1909.**
Todd, Proc. of the roy. soc., Vol. 82, Juni **1910.**
Toulouse, zit. nach Héricourt, Sérothérapie, Paris **1899.**
Traube, Münch. med. Wochenschr., Bd. 59, S. 1025, **1912.**
Trendelenburg, ebd., Nr. 33, ref. Arch. f. allg. exp. Path. u. Pharm., Bd. 69, H. 2, **1912.**

[1]Trommsdorff, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 32, **1909**.
[2]— 3. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Wien **1909**.
Trudeau, Baldwin & Klinghorn, Journ. of med. research., Vol. 12, **1904**.
Trudeau & Krause, ebd., Vol. 22, Nr. 2, **1910**.
Truffi, Clinica med. ital., **1904**.
Tscharnotzky, Dissert., Moskau **1910**.
Tsuru, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, Nr. 5, **1909**.
Tuffier, Presse méd., **1907**.
Turán, Budapest. Orvosi Ujsag., **1909**, Nr. 32.
[1]Turro & Gonzalez, C. r. soc. biol., T. 69, Nr. 12, **1910**.
[2]— — ebd., Nr. 34.
[3]— — Journ. de physiol. et pathol. génér., T. 13, Nr. 2, **1911**.
[4]— — C. r. soc. biol., T. 72, Nr. 17, **1912**.
[5]— — Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 9, H. 4, **1911**.
Ucke, St. Petersburger med. Wochenschr., **1910**, Nr. 45.
Uffenheimer & Yoshiyiro Takeno, Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 2, **1911**.
[1]Uhlenhuth, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, **1897**.
[2]— Deutsche militärärztl. Zeitschr., **1909**, Nr. 25.
[3]— Ber. üb. d. 3. Tag. d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Wien **1909**.
[4]— Ber. üb. d. 4. Tag. d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1910**.
[5]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, Nr. 6, **1909**.
Uhlenhuth & Andrejew, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 30, Nr. 2, **1908**.
[1]Uhlenhuth & Haendel, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, Nr. 3, **1909**.
[2]— — ebd., Bd. 4, Nr. 6, **1909**.
[3]— — 4. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1910**.
[4]— — Erg. d. wissensch. Medizin, 2. Jahrg., H. 1, **1910**.
[1]Uhlenhuth & Weidanz, Anleitg. z. A. d. biol. Eiweißdifferenzierungsv., Jena **1909**.
[2]— — 3. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., **1909**.
[1]Umber, Therap. d. Gegenw., **1908**.
[2]— Med. Klinik, **1912**, S. 322.
[1]Vallardi, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, Nr. 3, **1910**.
[2]— Folia serologica, Vol. 7, p. 879, **1911**.
Vallé, C. r. soc. biol., T. 67, **1909**.
Valenti, Pathologica, Vol. 4, p. 488, **1912**.
Vasconcellos, Trav. de l'inst. de Manguinhos, Rio de Janeiro **1907**.
[1]Vaughan, Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 47, **1906**.
[2]— Journ. of infect. diseas., **1907**, p. 476.
[3]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, **1909**.
Vaughan, Cumming & Mc. Glumphy, ebd., Bd. 9, Nr. 1, **1911**.
Vaughan, Cumming & Wright, ebd., Bd. 9, H. 4, **1911**.
Vaughan, Vaughan jr. & Wright, ebd., Bd. 11, H. 5, **1911**.
[1]Vaughan & Wheeler, Journ. of infect. diseas., Vol. 4, **1907**.
[2]— — Americ. meeting of assoc. of phys. Washington, **1907**.
[3]— — Trans. Americ. assoc. for Bespr. Prevent of Tuberc., **1907**.
Vaughan, Wheeler & Gidley, Journ. of the Americ. med. assoc., **1909**.
Vay, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, **1911**.
Veiel, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 35.
Velden, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, Nr. 3, **1910**.
[1]Verger, C. r. soc. biol., T. 71, p. 465, **1911**.
[2]— ebd., T. 72, Nr. 3, p. 115, **1912**.
Voegtlin, C. & Bernheim, Journ. of pharm. and exp. therap., **1911**, Nr. 6.
Vogt, E., Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie, Bd. 11, **1912**.
Volk, Arch f. Dermat. u. Syph., Bd. 109, H. 1/2, **1911**.
[1]de Waele, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, Nr. 5, **1909**.
[2]— Bull. de l'acad. roy. de méd. de Bruxelles, **1907**.
[3]— Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 13, H. 6, **1912**.
[4]— ebd., Orig., Bd. 15, H. 2 u. 3, **1912**.
de Waele & van den Velden, Biochem. Zeitschr., Bd. 30, **1910**.
Wainstein, Westnik obschestw. higienj sud. i. prakt. Med., **1908**.
Walko, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 30.
[1]Wassermann, A., „Wesen der Infektion“ und „Antitoxische Sera“, Kolle-Wassermanns Handb., Jena **1903** u. **1904**.
[2]— 5. Tagung d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Dresden **1911**.
Wassermann & Bruck, Deutsche med. Wochenschr., **1906**.
Wassermann & Citron, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther., Bd. 4, **1907**.
Wassermann, M., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 71, H. 2, S. 241, **1912**.

[1] Wassermann, M., & Keysser, Fol. serolog., Bd. 7, Nr. 3, **1911**.
[2] — — ebd., Nr. 6.
[3] — — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 68, H. 3, **1911**.
Wassermann & Leuchs, 4. Tag. d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1910**.
Weber, Mitt. d. Wilh.-Inst. Bromberg, Bd. 3, H. 4, **1911**.
[1] Wechselmann, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 32.
[2] — ebd., **1912**, Nr. 25, S. 1174.
[1] Weichardt, Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 35.
[2] — Zeitschr. f. Geb. u. Gynäkol., Bd. 50, **1903**.
[3] — Hyg. Rundsch., **1903**, Nr. 10.
[4] — Berl. klin. therap. Wochenschr., **1903**, Nr. 1.
[5] — Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 1, 6 u. 48.
[6] — ebd., **1905**, Nr. 26.
[7] — ebd., **1906**, Nr. 1, 16 u. 35.
[8] — Sitz.-Ber. d. phys.-med. Ges. Erlangen, Bd. 37, **1905**.
[9] — Serolog. Stud., Stuttgart **1906**.
[10] — Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 36.
[11] — ebd., **1907**, Nr. 21.
[12] — Fol. haematol., Bd. 4, **1907**.
[13] — Centralbl. f. Bakt. Orig., Bd. 52, Nr. 1, **1909**.
[14] — Arch. f. Gynäk., Bd. 87, Nr. 3, **1909**.
[15] — Med. Klinik, **1909**, Nr. 35.
[16] — Ueber Ermüdungsstoffe, Stuttgart **1910**.
[17] — 4. Tag. d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Berlin **1910**.
[18] — 5. Tag. d. fr. Verein. f. Mikrobiol., Dresden **1911**.
[19] — Würzburger Abhandl., Bd. 11, Nr. 1, **1910**.
[20] — Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch., Erlangen **1910**.
[21] — Arch. f. Hyg., Bd. 73, Nr. 2, **1911**.
[22] — ref. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 35.
Weichardt & Kümmel, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 32.
Weichardt, Mosbacher & Engelhorn, Arch. f. Gynäk., Bd. 94, H. 3, **1911**.
Weichardt & Piltz, Deutsch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 46.
Weil, Wiener klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 39.
[1] Weil-Hallé & Lémaire, C. r. soc. biol., T. 63, **1907**.
[2] — — ebd., T. 64, **1907**.
[3] — — ebd., T. 65, **1908**.
[4] — — Sem. médic. **1909**, Nr. 37.
[1] Weinberg, Annal. Past., **1909**.
[2] — C. r. soc. biol., März **1910**.
Weinland, Zeitschr. f. Biol., Bd. 47, **1907**.
Weiss & Tsuru, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, **1910**.
[1] Wells, Journ. of infect. diseas., Vol. 5, Nr. 4, **1908**.
[2] — ebd., Vol. 6, **1909**.
[3] — Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 5, Nr. 11, **1909**.
[4] — Journ. of infect. diseas., Vol. 9, Nr. 2, **1911**.
Wells & Osborne, Journ. of infect. diseas., Vol. 8, Nr. 1, **1911**.
Wendelstadt & Fellmer, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, Nr. 1, **1910**.
[1] Werbitzky, C. r. soc. biol., T. 67, Nr. 23, **1909**.
[2] — Russky Wratsch, **1910**, Nr. 51.
Wernstedt, Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 9, Nr. 7, **1910**.
Wessely, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 32.
White & Avery, Journ. of med. research., Vol. 26, **1912**.
Wickmann, Hygiene, Bd. 74, S. 234, **1912**.
[1] Wideroe, Norsk. Mag. f. Laegevid., **1908**, Nr. 11.
[2] — ebd., **1909**.
Wiedemann, Münch. med. Wochenschr., Nr. 33, **1908**.
Wildbolz, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 11.
Witzinger, Zeitschr. f. Kinderheilk., Orig., Bd. 3, H. 2, S. 211, **1911**.
[1] Wladimiroff, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15.
[2] — St. Petersb. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 45.
[3] — Handb. d. Immunitätsf. Kraus-Levaditi, I. Erg.-Bd., Jena **1911**.
Wolf, F., Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 14, H. 6, **1912**.
[1] Wolff-Eisner, Berl. klin. Wochenschr., **1904**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 37, **1904**.
[3] — ebd., Bd. 40, **1906**.
[4] — Das Heufieber etc., München **1906**.

[5] Wolff-Eisner, Dermatol. Centralbl., Bd. 10, **1906**.
[6] — Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 5.
[7] — Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 44.
[8] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, Nr. 1/2, **1908**.
[9] — Journ. of Amer. med. assoc., Vol. 52, **1909**.
[10] — Frühdiagnose der Tuberkulose, Würzburg **1909**.
[11] — Klin. Immunitätslehre u. Serodiagnostik, Jena **1910**.
[12] — Berl. klin. Wochenschr., **1907**.
[13] — Folia serologica, Bd. 6, Nr. 1, **1910**.
[14] — Handb. d. Serumtherapie u. exper. Ther., München **1910**.
[15] — Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 45.
[16] — Münch. med. Wochenschr., **1912**, S. 1140.
[1] Wolfsohn, Deutsch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 5.
[2] — ebd., **1912**, Nr. 30.
Woltke, Medicinskoje Obosrenije, **1911**, Nr. 8, p. 731.
[1] Yamanouchi, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 47.
[2] — Annal. Past., T. 23, Nr. 7, **1909**.
[3] — C. r. soc. biol., T. 66, Nr. 12, **1909**.
[4] — ebd., Nr. 16, **1909**.
[5] — ebd., T. 68, Nr. 21, **1910**.
Zadik, Folia serologica, Bd. 7, S. 865, **1911**.
[1] Zieler, Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 37, Nr. 45, S. 2075—2077, **1911**.
[2] — Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 30.
[3] — ebd., **1912**, Nr. 8, S. 401.
Zienowicz-Kaszczenko, Russky Wratsch, Vol. 8, **1909**.
[1] Zinsser, Journ. of exp. med., Vol. 14, Nr. 1, **1911**.
[2] — ebd., Vol. 15, p. 529, **1912**.
[1] Zlatogoroff & Villanen, Russky Wratsch, **1911**, Nr. 40, p. 1529.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 49, S. 683.
Zoeppritz, Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 8, S. 409.
Zuelzer, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 26.
Zuntz & v. Mering, Pflügers Arch., Bd. 22.
Zunz, Bull. de l'acad. de med. de Belgique, 27. V. **1911**.

XI.

Die Vererbungsfrage in der Immunitätslehre.

Von

Prof. Dr. **J. Morgenroth** und Dr. **H. Braun**
(Berlin). (Frankfurt a. M.).

I. Vererbung der Immunität.

Die Vererbungsfrage, welche sich mit der Entdeckung der Antikörper gleichsam von selbst aufrollte, mußte durch die Uebersichtlichkeit des Problems und die anscheinend klarliegenden Wege zu seiner Lösung auf die Forscher, welche die neuen Erscheinungen unter allgemein-biologischen Gesichtspunkten betrachteten, einen mächtigen Reiz ausüben. Schien doch hier ein aussichtsreiches Gebiet eröffnet zu sein, auf dem sich die grundlegende Frage nach der Vererbung erworbener Eigenschaften bearbeiten ließ. Gegenüber den verhältnismäßig groben Eingriffen, die bis dahin zu den negativ verlaufenden Experimenten in dieser Richtung benutzt wurden, handelte es sich hier um eine äußerst subtile Beeinflussung des tierischen Chemismus, deren erbliche Uebertragung auf die Nachkommenschaft, welchen Mechanismus man auch hierfür zugrunde legen wollte, den groben morphologischen Veränderungen früherer Versuche gegenüber leichter vorstellbar war. Hierzu kam wohl auch noch die Ueberlegung, daß eine auf den ersten Blick so eminent zweckmäßige Veränderung, wie sie das Eintreten der antitoxischen oder antibakteriellen Immunität darstellt, ein Objekt für die Tätigkeit der natürlichen Auslese sein konnte, und daß die mannigfachen Erscheinungen der natürlichen Immunität als aus der Vererbung der erworbenen Immunität durch natürliche Zuchtwahl entstanden gedacht werden konnten. Die natürliche Immunität, die sich als ein Artcharakter von erheblicher Konstanz manifestierte, bot ja als solche dem Experiment keine genügenden Angriffspunkte. Wenn gewisse Infektionskrankheiten, wie z. B. die Masern, die Syphilis, das gelbe Fieber bei lange durchseuchten Völkern die Bösartigkeit eingebüßt haben, die sie bei bis dahin unberührten Gruppen entfalten, so könnte es sich hier um den Ausdruck einer durch Zuchtwahl gesteigerten e r w o r b e n e n Immunität handeln. Allerdings kann hier, wie ZIEGLER ausführt, auch eine Auslese vorliegen, die nur die Variationen der natürlichen Immunität zum Gegenstand hat, indem die Glieder empfänglicher Familien ausstarben, die

widerstandsfähigen Familien sich dagegen erhalten und resistenteren Generationen Ursprung gegeben hatten.

Die folgende Darstellung wird zeigen, daß das Eindringen in die Vererbungsfrage von der Seite der Immunitätslehre her von dem erwarteten Erfolg nicht begleitet war.

Die Immunität der Nachkommen immuner Eltern kann bedingt sein:

1. durch eine echte erbliche Uebertragung eines der bedingenden Faktoren der von den Eltern erworbenen Immunität durch eine Uebertragung der neu erworbenen Eigenschaft auf das Keimplasma;
2. durch eine direkte Beeinflussung des Keimplasmas oder der Gewebe des sich entwickelnden Fötus durch das auf den Organismus der Mutter einwirkende immunisierende Agens — aktive Immunisierung;
3. durch Abgabe des von der Mutter gebildeten Antikörpers an den Fötus — passive Immunisierung;
4. durch Uebergang der in der Milch der Mutter enthaltenen Antikörper an das saugende Junge.

Es ist klar, daß von einer Vererbung sensu strictiori nur in dem zuerst angeführten Fall gesprochen werden kann, wenn also die Immunität durch das Keimplasma als solches übertragen wird.

Die ältesten Versuche, Tiere während der Tragzeit gegen pathogene Bakterien zu immunisieren, fielen positiv aus. Chauveau fand die Jungen von Schafen, welche gegen Milzbrand immunisiert waren, immun, und analoge Resultate erzielten Arloing, Cornevin & Thomas beim Rauschbrand.

Die negativen Ergebnisse, zu denen Löffler bei seiner Nachprüfung der Chauveauschen Experimente an Ratten gelangte, stellen einen Einwand gegen die Zuverlässigkeit der Beobachtungen an sich nicht dar, da in diesen Fällen durch die Impfung selbst keine Immunität oder nur eine solche sehr geringen Grades zu erlangen war, denn „weder frühere Impfungen der Mutter, noch Impfung während der Schwangerschaft, noch selbsteigenes Ueberstehen mehrerer Impfungen hatte gegen die Infektion mit einer noch mäßigen Dosis wirksamen Materials zu schützen vermocht."

Negativ fielen auch die Versuche di Matteis mit Milzbrand, Schweinerotlauf und Hühnercholera an Kaninchen und Meerschweinchen aus. Er immunisierte die trächtigen Muttertiere mit abgeschwächten Bacillen und fand in keinem Fall die Jungen immun.

Die Entscheidung, welche der gegebenen Möglichkeiten für das Zustandekommen der Immunität hier in den positiv ausgefallenen Versuchen vorliegt, ist jedoch auf Grund dieser Versuche selbst nicht zu treffen. Wie Ehrlich in Anschluß an seine gleich zu beschreibenden Versuche mit Recht feststellt, erscheint es wahrscheinlich, daß hier eine passive Immunisierung der Föten durch Mitgabe der mütterlichen Antikörper vorliegt, da die Prüfung der Immunität derselben nur 12—16 Tage nach dem Wurf stattfand. Dasselbe gilt für die Versuche von F. Klemperer an Tieren, die gegen Pneumokokken immunisiert waren.

Selbst in den Versuchen von Burchhardt, welcher die Prüfung der Immunität der von mit Schafpocken geimpften Müttern stammenden Lämmer erst 4—6 Wochen nach dem Wurf vornahm, kann nach Ehrlich die Immunität noch auf der Mitgabe mütterlicher Antikörper beruhen. Dasselbe kann auch für die Versuche Kitasatos am Meerschweinchen zutreffen, in denen sich die Jungen gegen Rauschbrand immunisierter Mütter noch 50 Tage nach der Geburt immun erwiesen.

Der erste, der diese Fragen einer streng methodischen experimentellen Untersuchung unterwarf, war Ehrlich. Sein Programm ist mustergültig geblieben, seine Fragestellung hat im Laufe der Jahre weder eine Umgestaltung, noch auch nur eine Erweiterung oder Vertiefung erfahren, und seine Ergebnisse sind bis heute vollkommen aufrechterhalten und mannigfach bestätigt worden. Es ist deshalb ein etwas gründlicheres Eingehen auf die Fragestellung und Methodik geboten.

Ehrlich benutzte zu seinen Versuchen Mäuse, die durch systematische Verfütterung von Ricin, Abrin und Robin gegen diese pflanzlichen Toxine eine hohe Immunität erlangt hatten, welche nach seinen früheren Feststellungen auf dem Antitoxingehalt des Serums beruht. Es waren durch dieses Verfahren bei den Eltern so bedeutende Immunitätsgrade zu erreichen, daß es schon evident hervortreten mußte, wenn auch nur ein geringer Bruchteil der Immunität vererbt wurde. Zunächst stellte Ehrlich fest, indem er ein Männchen von hoher Abrinimmunität mit einem normalen Weibchen paarte, daß die Nachkommenschaft nicht den geringsten Grad von Abrinfestigkeit besaß, daß also das Idioplasma des Spermas nicht imstande ist, die Immunität zu übertragen*).

Zum Studium der mütterlichen Vererbung ging Ehrlich von Tieren aus, die schon **vor Eintritt der Tragzeit** immunisiert worden waren. Bei der Benutzung von Tieren, bei denen sich noch während der Gravidität Immunisierungsvorgänge abspielten, war nur ein negatives Resultat eindeutig, indem ein positiver Erfolg auf eine aktiv intrauterine Immunisierung der fötalen Gewebe zurückgeführt werden konnte.

Bei all diesen Versuchen wurde gleichmäßig ein positives Resultat erzielt, indem etwa 4 Wochen nach der Geburt eine ausgesprochene Immunität der Nachkommenschaft nachzuweisen war. Etwa $1^1/_2$ Monate nach der Geburt war zweifellos noch Immunität vorhanden, aber im Laufe des 3. Monats erlosch jede Spur derselben. Diese kurze Dauer sprach dafür, daß die Immunität, die bei der Nachkommenschaft immuner Mütter beobachtet wird, als passive Immunität aufzufassen ist und auf einer Mitgabe der mütterlichen Antikörper beruht. Gegen eine Vererbung der Immunität im eigentlichen Sinne spricht auch das völlige Fehlen derselben bei den Enkeln immuner Mütter. Ehrlich zieht

*) Wie Ehrlich schon bemerkt, kommt diese Frage für die menschliche Pathologie nur bei dem sogenannten Profetaschen Gesetz in Betracht, nach welchem auch die Nachkommen syphilitischer Väter gegen Syphilis immun sein sollen. Nach Ansicht der Syphilidologen ist jedoch dieses vermeintliche Gesetz durch die Tatsachen widerlegt.

aus diesen Tatsachen den Schluß, daß weder Spermatozoon noch Eizelle die Immunität übertragen kann, und daß somit eine erbliche Uebertragung der Immunität hier im eigentlichen Sinne des Wortes nicht stattfindet.

Die verhältnismäßig lange Dauer der passiven Immunität von 6, ja 8 Wochen stand mit der bekannten Tatsache der raschen Ausscheidung der bei der passiven Immunisierung eingeführten Antikörper nicht im Einklang, so daß noch die Frage zu beantworten war, ob sich die Antikörper entweder im jugendlichen Organismus besser konservieren oder ob sie durch neue Zufuhr von außen her ergänzt werden. Als Träger dieser neu zugeführten Antikörper konnte nur die Milch der immunen Mutter in Betracht kommen. Die Frage löste Ehrlich durch den „Vertauschungs- oder Ammenversuch", indem er die etwa gleichzeitig von einer normalen und einer immunen Mutter geborenen Jungen vertauschte, d. h. dem normalen Jungen eine immune Amme und dem immunen Jungen eine normale Amme gab. Die Versuche zeigten, daß eine längere Haltbarkeit des intrauterin zugeführten Antitoxins im jugendlichen Organismus nicht existiert. Sie bewiesen mit Sicherheit, daß die Milch dem säugenden Organismus das Antitoxin zuführt und ihm eine hohe, mit der Dauer der Säugung wachsende Immunität verleiht. Die lange Persistenz des giftfesten Zustandes beruht auf einer Uebertragung des Antikörpers durch Säugung. Bei den Jungen immuner Mütter welche von normalen Ammen gesäugt wurden, war der Immunitätsgrad schon nach 21 Tagen ein außerordentlich geringer, während die Antitoxinübertragung durch die Milch bedeutend genug ist, daß die Nachkommen immuner Mütter, falls sie von diesen selbst genährt werden, erst nach 7—8 Wochen ihre Immunität einbüßen. Auch bei der Immunisierung einer säugenden Maus gegen Schweinerotlauf nach dem Wurf konnte Ehrlich die Uebertragung der Immunität auf das saugende Junge durch die spezifischen bakteriziden Schutzstoffe der Milch feststellen.

Die letzte, für das Zustandekommen der Säugungsimmunität in Betracht kommende Möglichkeit, daß nämlich durch die Milch immunisierende Stoffe übertragen würden, welche eine aktive Immunisierung herbeiführten, konnte Ehrlich durch Versuche mit Ricin von der Hand weisen. Ricin erzeugt vom Darmkanal aus besonders leicht Immunität und müßte, falls es in die Milch überginge, den saugenden Jungen eine länger dauernde Immunität verleihen, als dies bei der Säugung durch Mütter der Fall ist, welche schon vor Eintritt der Tragzeit immunisiert sind. Dies tritt jedoch nicht ein.

Es bleibt also nach diesen Versuchen von einer eigentlichen Vererbung der Immunität nichts übrig und die Immunität, welche nur bei den Jungen immuner Mütter vorkommt, beruht zum Teil auf einem Uebergang der mütterlichen Antikörper in den Kreislauf des Fötus oder auf einer Ueberlieferung an das saugende Junge durch Milch der immunen Mutter.

Tizzoni & Centanni gelangten bei ihren Untersuchungen zu Resultaten, die von denen, welche Ehrlich erhielt, prinzipiell abweichen. Sie führten ihre Experimente an Kaninchen aus, indem sie

zur Zucht tollwutimmune Männchen und tetanusimmune Weibchen verwandten. Die Jungen waren immun gegen Tollwut. Es hätte also hier eine wirkliche Vererbung der Immunität vom Vater auf die Nachkommen stattgefunden. Wenn Wernicke mit Tizzoni darauf hinweist, daß entsprechend den Erfahrungen von Roux und Calmette über Ausnahmen von der Spezifizität der Antitoxinwirkung vielleicht die Tetanusimmunität der Mütter für die Lyssaimmunität der Jungen verantwortlich sei, so könnte über diese an sich sehr unwahrscheinliche Vermutung ebenso wie über andere mögliche Fehlerquellen der Versuche von Tizzoni & Centanni nur das erneute und modifizierte Experiment entscheiden. Auf weittragende Versuchsfehler bei der Prüfung der Immunität haben Ehrlich & Hübener hingewiesen.

Die Versuche von Charrin & Gley über Vererbung der Immunität gegen Bac. pyocyaneus führten diese Autoren zu der Ansicht, daß der Vater die Immunität in einigen seltenen Fällen auf die Jungen übertrage, daß diese Uebertragung eine inkonstante, und die Immunität der Jungen meistens eine unvollständige und unzureichende sei. Ehrlich & Hübener haben die Versuche von Charrin & Gley einer sorgfältigen kritischen Analyse unterzogen und kamen zu dem Schluß, daß die Ansicht von der Rolle des Vaters für die Uebertragung der Immunität auf die Nachkommen und die Inkonstanz der Ergebnisse auf Versuchsfehlern beruht.

Bei Versuchen mit tetanusimmunisierten Meerschweinchen und Mäusen gelangten Ehrlich & Hübener demgegenüber zu Resultaten, die mit den von Ehrlich früher erhaltenen durchaus übereinstimmten. Im Gegensatz zu den Angaben Tizzonis stellten Ehrlich & Hübener fest, daß auch beim Tetanus keine vom Vater übertragene Immunität besteht. Nur die immune Mutter übertrug eine Immunität, welche mit dem Ende des zweiten, sicher nach dem dritten Lebensmonat der Jungen erlosch.

Eine vollkommene Bestätigung der prinzipiellen Befunde Ehrlichs brachten Vaillards[22] Versuche, die an Meerschweinchen und Kaninchen, welche gegen Tetanusgift immunisiert waren, an milzbrandimmunen Kaninchen und an Meerschweinchen, die gegen Cholera und Hühnercholera immunisiert waren, angestellt sind. Besonders zahlreich sind bei Vaillard Versuche über die Uebertragung der Immunität vom Vater auf die Nachkommen, die in Uebereinstimmung mit Ehrlichs Resultaten ergeben: Allein die Mutter ist imstande, ihre Immunität an die Nachkommen zu übertragen, der Vater vererbt seine Immunität niemals.

Die Versuche, welche Wernicke an diphtherieimmunen Meerschweinchen anstellte, fielen im gleichen Sinne aus. Es zeigt sich, „daß bei der Diphtherie eine Immunität vom Vater nicht übertragen wird; nur die Mutter ist imstande, dieselbe zu übermitteln. Die übertragene Immunität ist bei den Enkeln nicht mehr zu konstatieren, scheint aber für die Kinder längere Zeit zu bestehen, da im 3. Monat eine erhebliche Immunität bei denselben noch vorhanden ist. Die Uebertragung der Immunität durch die Säugung besteht auch bei Meerschweinchen, doch scheint die Immunität der Jungen immuner Mütter bei Meerschweinchen namentlich auf dem Umstande zu beruhen, daß bei der Größe der neugeborenen Meerschweinchen, die nicht

selten $^{1}/_{5}$—$^{1}/_{6}$ des Gewichts des Muttertieres haben, ein großer Bruchteil des mütterlichen Antikörpers den Jungen mitgegeben wird." Die Zufuhr von Muttermilch spielt auch für die Ernährung der jungen Meerschweinchen keine so wichtige Rolle, da sie schon einige Tage nach der Geburt selbständig zu fressen anfangen und auch am Leben bleiben, wenn die Mutter 4—6 Tage nach der Geburt stirbt.

Remlingers Versuche, welche sich auf die Uebertragung der Typhusschutzstoffe und Agglutinine erstrecken, bestätigen die negativen Resultate bezüglich der Rolle des Vaters. Die Uebertragung der Antikörper durch Säugung hat nach Remlingers Ansicht beim Kaninchen und Meerschweinchen keine Bedeutung.

Gründliche Versuche über die Uebertragung der Agglutinine liegen von Dieudonné vor. Dieudonné immunisierte Meerschweinchen mit abgetöteten Cholerakulturen; das Serum der Meerschweinchen agglutinierte noch in der Verdünnung 1:300—500. Die von zur Zeit der Zeugung hochimmunisierten Eltern stammenden Jungen besaßen sofort nach der Geburt ein agglutinierendes Serum, das aber weit weniger agglutinierte, als das der Eltern. Einen Monat nach der Geburt waren die Agglutinine fast völlig verschwunden. Wurde die Immunisierung des Weibchens bis zum Wurf fortgesetzt, so daß die Agglutinationswirkung des Serums und der Milch eine beträchtlichere war, dann besaßen auch die Jungen mehr Agglutinine im Serum. Innerhalb eines Monats trat auch hier ein erheblicher Rückgang und nach 2 Monaten ein völliges Verschwinden der Agglutinine ein. Auch hier war die Mutter von ausschließlicher Bedeutung und eine Uebertragung der Immunität auf die Enkel fand nicht statt. Ein Versuch mit „Ammenwechsel" zeigte im Einklang mit der Beobachtung Wernickes, daß auch hier die Uebertragung durch die Milch eine geringe Rolle spielt. Hierfür scheinen auch Dieudonné die von Wernicke hervorgehobenen, dem Meerschweinchen eigentümlichen Momente maßgebend.

Jurewitsch, Stäubli, Capaldi, Rostoski & Funck haben den Uebergang der Typhusagglutinine auf neugeborene Meerschweinchen bei aktiver und passiver Immunisierung der Muttertiere bestätigt. Auch Schenk konnte bei seinen Untersuchungen über die komplementbindenden Antikörper gegenüber Tuberkelbacillen am Meerschweinchen dieselben Erfahrungen machen. Am Kaninchen wurden außer den bereits mitgeteilten, Untersuchungen von Kraus, Römer, Vaillard, Merkel, Bertino und Panichi angestellt. Kraus beobachtete einen diaplazentaren Uebergang von immunisatorisch erzeugten hämolytischen Ambozeptoren, Merkel von Präzipitinen, Panichi von Pneumokokken-Schutzkörpern. Römer hatte mit Tetanusantitoxin nur schwankendes Ergebnis und zu gleichen Resultaten gelangte auch Bertino. Dieser hatte in Uebereinstimmung mit früheren Beobachtungen festgestellt, daß die Hämolysine von der Mutter auf den Fötus nur dann übergehen, wenn die Immunisierung während der Schwangerschaft stattgefunden, also unter Umständen, unter denen eine aktive Immunisierung der Föten nicht ausgeschlossen ist, hingegen nicht, wenn dieselbe vor der Konzeption statthatte. Der Uebergang findet nach diesem Autor nicht im gleichen Maße auf alle Föten derselben Schwangerschaft statt.

Am Hunde experimentierten Högyes, Konrádi, Dzierzgowski, Kleine & Möllers. Die erstgenannten zwei Autoren bearbeiteten die Lyssaimmunität und konnten eine Vererbung derselben feststellen, auch dann, wenn die Eltern eine geraume Zeit vor der Konzeption die Immunität erworben haben. Nach den Versuchen Konrádis kann aber eine solche Vererbung nicht als eine allgemeine Regel betrachtet werden, denn die Jungen ein und desselben Wurfes zeigen kein gleiches Verhalten, manche zeigen Immunität, andere nicht. Kleine & Möllers studierten die Uebertragbarkeit der Immunität bei der Hundepiroplasmose und konnten sich von dem Uebergang der schützenden Antikörper auf neugeborene Tiere überzeugen. Die Immunität war kurzdauernd, hatte einen passiven Charakter und zeigte bei den einzelnen Tieren Schwankungen.

Dzierzgowski hat einen Uebergang von Antikörpern auf neugeborene Hunde bei der passiven Immunisierung mittels artfremder Antitoxine nicht nachweisen können. Von Metschnikoff wurde ihm entgegengehalten, daß die von ihm gewählte Versuchsanordnung, bei welcher vom Pferd stammendes Diphtherieantitoxin Hündinnen injiziert wurde, die Bedingungen für den Durchtritt des Antitoxins durch die Placenta erheblich ändern könnte.

Besonders interessante und eingehende Studien wurden von Kreidl & Mandl und von Walter Wegelius an Ziegen angestellt. Kraus hatte schon früher feststellen können, daß die Hämolysine gegen Schaferythrocyten auf die jungen Tiere übergehen. Diese Tatsache konnte durch die sorgfältigen Untersuchungen von Wegelius bestätigt werden. Zur Untersuchung gelangten neugeborene Ziegen und Kaninchen von Muttertieren, die

a) aktiv immunisiert wurden vor der Deckung,
b) aktiv immunisiert wurden während der Gravidität und
c) passiv immunisiert wurden mit artgleichem Serum.

Als Antigen benutzte er das Lysin des Vibrio Nasik und Colibacillen. Seine exakten Untersuchungen sind eine neuerliche Bestätigung der grundlegenden Feststellungen Ehrlichs: Wenn Serum eines trächtigen Tieres Antikörper enthält, so sind dieselben auch bei den Jungen wiederzufinden. Dies trifft sowohl bei aktiver Immunisierung des Muttertieres zu, als auch bei passiver Immunisierung und bei Immunisierung während der Gravidität. Die Immunität der Jungen hatte in allen Versuchen einen deutlich passiven Charakter und schien unabhängig von der Art und Weise zu sein, auf welche die Immunität des Muttertieres bewirkt wurde. In vereinzelten Fällen beobachtete Wegelius bei den Ziegen einen höheren Titer im Serum des neugeborenen Tieres im Verhältnis zu dem des Muttertieres, auch dann, wenn die Immunisierung vor der Konzeption statthatte oder durch Injektion von Serum stattfand. Es scheint dem Autor deshalb aus diesen Tatsachen hervorzugehen, daß die Uebertragung von Antikörpern von Mutter auf Kind nicht als ein einfacher Filtrationsprozeß aufzufassen ist, sondern daß der Placenta eine elektive Kraft zuerkannt werden muß.

Kreidl & Mandl sind zu anderen Ergebnissen gelangt. Eine gegen Rinderblut immunisierte Ziege gibt nicht immer die in ihrem

Blute kreisenden Hämolysine an die Frucht ab. In der Mehrzahl der Fälle findet nach ihren Versuchen ein Uebertritt solcher Immunkörper überhaupt nicht statt. Sie haben außerdem die Fähigkeit des Fötus zur Antikörperproduktion untersucht und konnten nachweisen, daß der Fötus „in den letzten Stadien" seiner Entwickelung zur Verankerung von Antigenen und zur Immunreaktion befähigt ist und daß die von ihm gebildeten Antikörper passiv auf die Mutter übergehen.

Von verschiedenen Seiten wurden die Schutzstoffe untersucht, welche von immunisierten Hühnern dem Eiinhalt mitgegeben wurden. Klemperer fand in den Eiern gegen Tetanus immunisierter Hühner Tetanusantitoxin nur im Dotter, nicht im Eiweiß. Kitt injizierte Hühnern den Inhalt von Eiern, die von gegen Hühnercholera immunisierten Hühnern stammten, und erzielte Immunität. Sclavo immunisierte Hühner gegen Diphtherie durch Injektion abgeschwächter Kulturen und fand, daß das Eiweiß der Eier Meerschweinchen gegen Infektion mit der tödlichen Dosis Diphtheriebacillen schützte. Dzierzgowsky hat Versuche über den Uebergang von Diphtherieantitoxin in Hühnereier angestellt. Er immunisierte die Hühner zuerst passiv durch Antitoxininjektion und fand in den Eiern derselben kein Antitoxin.

Als er weiterhin die Hühner aktiv immunisierte, wies er Antitoxin in sämtlichen Eiern, und zwar nur im Dotter, nach. Auch für diese Versuche nimmt Dzierzgowsky wohl mit Recht an, daß ebensowenig wie bei den Säugetieren eine eigentliche Vererbung der Immunität vorliegt, sondern daß die aus dem mütterlichen Organismus stammenden Antitoxine unverändert in die Eisubstanz übergehen. Es handelt sich auch hier höchstwahrscheinlich nur um eine passive Uebertragung der Immunität.

Figari untersuchte, ob Agglutinine gegen Tuberkelbacillen von der Mutter auf das Ei übergehen. Er verabreichte einer Reihe Hennen täglich ungefähr zwei Monate lang 20 g frischen Blutgerinnsels, das vom Pferde stammte, welches gegen Tuberkulose immunisiert wurde, und will nach 1-monatiger Eingabe des Gerinnsels im Eidotter Spuren von Tuberkelbacillenagglutinin festgestellt haben. Im Eiweiß soll es erst später in geringerer Menge aufgetreten sein. Einer Anzahl von Hühnern wurde alle zwei Tage eine aus entfetteten Tuberkelbacillen und Protein „Maragliano" zusammengesetzte Pille verabreicht. Die Hennen wurden zwei Monate lang so behandelt und erhielten je 22 Pillen. Sowohl im Ei, als auch im Serum der Hennen glaubt er Agglutinine nachgewiesen zu haben.

Lustig untersuchte die Immunität von Hühnern, die von Hennen abstammten, welche gegen Ricin und Abrin immunisiert waren. Er ließ folgende Arten von Eiern ausbrüten:

1) Eier von nicht immunisierten, durch einen immunisierten Hahn befruchteten Hennen,

2) Eier von immunisierten, durch einen nicht immunisierten Hahn befruchteten Hennen,

3) Eier von immunisierten, durch einen immunisierten Hahn befruchteten Hennen.

Seine Versuche führten ebenfalls zu dem Resultate, daß es keine erbliche Uebertragung der Immunität gibt. Die neugeborenen Kücken waren schwächlich und zeigten sich weniger widerstandsfähig als Junge von normalen Tieren.

Ein besonderes Interesse haben die an Menschen ausgeführten Untersuchungen: JEHLE, KASEL & MANN, CHARRIER & APERT, ETIENNE fanden bei der Untersuchung von Föten und Embryonen Typhuskranker keine Agglutinine, während das Blut der Mutter Agglutinine enthielt. Zu entgegengesetzten Resultaten kamen SCHOLTZ, CHAMBRELENT & ST. PHILIPPE, MOSSE & DENNIE, STÄUBLI, SCHUHMACHER und POLANO. SCHUHMACHER fand in Fällen, wo die Mutter erst in den letzten Schwangerschaftsmonaten an Typhus erkrankt war, stets Agglutinine im fötalen Blut. Nach Injektion von Tetanus- resp. Diphtherieantitoxin kurz vor der Geburt fand POLANO diese Stoffe im kindlichen Serum wieder. LAGRIFFOUL & PAGÈS beobachteten einen Uebergang von Tuberkelbacillenagglutinin von der kranken Mutter auf das neugeborene Kind.

Wir haben in aller Kürze und ohne eingehende Kritik die Beobachtungen, wie sie an den einzelnen Organismen gemacht worden sind, mitgeteilt. Eine Anzahl der ausgeführten Versuche wurden nicht unter streng wissenschaftlichen Gesichtspunkten, wie sie von EHRLICH für diese Frage aufgestellt worden sind, ausgeführt. Daher sind auch die gewonnenen Resultate für die Frage der Vererbung der Immunität nicht immer brauchbar. Wir stimmen darin mit PFAUNDLER, dem wir eine ausgezeichnete kritische Uebersicht über diesen Gegenstand verdanken, überein. Insbesondere ist die Möglichkeit der *aktiven Immunisierung der Frucht* während der Schwangerschaft nicht genügend beachtet worden. Aus den einwandfreien Untersuchungen geht hervor, *daß ein Uebergang von immunisatorisch gewonnenen Antikörpern aus dem mütterlichen in das fötale Blut stattfindet, nur muß betont werden, daß er nicht regelmäßig zu beobachten ist.*

Wir wollen uns nun der Frage der Uebertragung durch **Säugung** zuwenden. Von EHRLICH & BRIEGER, EHRLICH & WASSERMANN, SALOMONSEN & MADSEN, BULLOCH, STÄUBLI, RÖMER, BERTARELLI, DE BLASI, GRIFFON & ABRAMI u. a. ist festgestellt worden, daß *die Milch immunisierter Tiere und Menschen antikörperhaltig ist.* Doch die Beantwortung der Frage, inwieweit *diese Antikörper vom Digestionstraktus assimiliert werden,* ist verschieden ausgefallen.

Auch hier wollen wir die Versuche, wie sie an den einzelnen Tierarten angestellt worden sind, nacheinander besprechen. Außer den schon oben ausführlich besprochenen, an Mäusen ausgeführten Untersuchungen EHRLICHS, hatten an der Maus auch VAILLARD und WIDAL & SICARD experimentiert und einen Uebergang von Typhusagglutininen durch die Milch auf das saugende Junge beobachtet. Demgegenüber sind sämtliche einwandfreien Versuche am Meerschweinchen negativ ausgefallen (WIDAL & SICARD, LANDOUZY & GRIFFON, STÄUBLI [Typhusagglutinin], DIEUDONNÉ, REMLINGER [Choleraagglutinin], VAILLARD [Tetanusantitoxin]). Das gleiche Ergebnis hatten auch Untersuchungen, die an *Kaninchen* ausgeführt worden sind. Einen Uebergang von Antikörpern durch die Milch auf die jungen

Kaninchen konnten nicht feststellen Vaillard (Tetanusantitoxin), Castaigne & Remlinger (Typhusagglutinin), Bertino (Menschenhämolysin), R. Kraus (Hundeerythrocytenagglutinin). Nur von Hamburger & Römer (Tetanusantitoxin vom Pferd) wurde eine Uebertragung der Antitoxine durch die Milch auf die jungen Kaninchen festgestellt. Bei der Ziege konnte Hamburger eine Assimilation von Tetanusantitoxin nachweisen. Die Ammen wurden in diesen Versuchen durch artfremdes Immunserum passiv vorbehandelt. Wegelius hat in seinen sorgfältigen Versuchen an Ziegen eine Uebertragung durch das Säugen nicht beobachtet. Auch die von Widal & Sicard mit Typhusagglutinin an Katzen ausgeführten Versuche führten zu negativen Ergebnissen. Desgleichen die analogen Experimente von Landouzy & Griffon an derselben Tierart. Bertarelli hat bei jungen Hunden eine Assimilation von Typhusagglutininen der Milch beobachten können, doch nur in den ersten 10—12 Lebenstagen und nur in geringer Menge. Diese Art der passiven Immunisierung war wirksamer als bei Einführung eines agglutinierenden Serums in den Darmkanal der Säuglinge, Beobachtungen, die sich mit denjenigen von Salge, Römer & Much decken. Salge zeigte, daß bei menschlichen Neugeborenen das Diphtherieantitoxin in die Blutflüssigkeit überging, wenn er es der stillenden Mutter bzw. stillenden Amme in Form von antitoxischem Serum unter die Haut spritzte, daß dagegen die Resorption ausblieb, wenn er der Milch erst in der Flasche das antitoxische Serum zusetzte oder den Säuglingen Ziegenmilch verabreichte, die von einem aktiv gegen Diphtherietoxin immunisierten Tiere herrührte. Römer & Much injizierten einem Teil der Versuchstiere (Rinder) antitoxisches Pferdeserum subkutan, entweder vor dem Abkalben oder kurz nach demselben. Sie stellten dann die Menge Antitoxin fest, die in die Milch überging und dann wieviel Milch und damit wieviel Antitoxin das von der Mutter genährte Kalb während der Versuchsperiode aufnahm, um zu ermitteln, wieviel von dem gesamten verfütterten Milchantitoxin von dem Kalbe resorbiert wurde. In einer anderen Versuchsreihe, in der die neugeborenen Kälber ebenfalls mit der genuinen rohen Muttermilch ernährt wurden, setzten sie erst in der Flasche das antitoxische Serum der Milch zu in Mengen, die der Quantität des verfütterten Milchantitoxins der ersten Versuchsreihe entsprach. Nach entsprechender Versuchsdauer wurde dann ebenfalls die Menge des resorbierten Antitoxins bestimmt. Dabei zeigte sich, daß in der ersten Versuchsreihe ca. 10mal mehr Antitoxin übergegangen war als in der letzten. Much hat die gleiche Versuchsanordnung auf den Menschen übertragen und hier das gleiche festgestellt, d. h. es gehen bedeutend größere Mengen Antitoxin auf den Neugeborenen über, wenn die Muttermilch indirekt durch subkutane Serumapplikation antitoxisch gemacht wurde, als wenn derselben direkt antitoxisches Serum zugefügt wurde. In einem anderen Versuch von Römer zeigte sich beim Fohlen der Darmkanal für Muttermilchantitoxin durchlässig, dagegen nicht für artgleiches Serumantitoxin, obwohl von letzterem erheblich größere Mengen verfüttert wurden. Durch diese Ergebnisse ist die Behauptung Bertarellis als richtig erwiesen worden.

de Blasi beschäftigte sich mit derselben Frage und hat durch Experimente an Katzen, Meerschweinchen, Kaninchen zu beweisen

gesucht, daß bei der passiven Immunität der Mutter die Neugeborenen durch Säugung nicht genügend immunisiert werden, daß dagegen bei der aktiven Immunität der Mutter die Antikörper nicht nur in die Milch übergehen, sondern, daß sie auch die Magen- und Darmschleimhaut in genügender Menge passieren, um die Giftwirkung (Diphtherietoxin, Dysenteriebacillen) zu paralysieren.

Nach Wlaeff ist die Milch eines Tieres, das gegen Blastomyceten immunisiert worden war, noch lange Zeit nach Beendigung der Immunisierung imstande, ein saugendes Junge zu schützen.

Ransom hat eine Uebertragung von Tetanusantitoxin durch die Milch beim Pferd im Gegensatz zu Römer, der mit Diphtherieantitoxin arbeitete, nicht beobachtet.

Zahlreiche Versuche wurden am Menschen angestellt, da sie ja nicht nur theoretisches, sondern auch großes praktisches Interesse haben. Einen Uebergang von Typhusagglutininen durch die Milch auf den Säugling in sehr spärlichen Mengen wurde von Castaigne, Landouzy & Griffon nachgewiesen, Schuhmacher und Achard & Bensaude sind dagegen zu negativen Resultaten gekommen. Einen Uebergang von Diphtherieantitoxin von der Amme auf den Säugling haben, wie oben mitgeteilt, Salge & Much beschrieben. La Torre konnte nur einen geringen Uebergang von Diphtherieantitoxin ins Serum von Kindern beobachten, deren Ammen mit Diphtherieserum behandelt waren, weshalb dieser Weg dem Autor weder für prophylaktische noch für Heilzwecke anwendbar erscheint. Griffon & Abrami untersuchten, ob eine Uebertragung von Typhusagglutininen während der Laktation stattfindet in einem Falle von Typhus zweieinhalb Monate nach der Geburt. Das Serum der Mutter agglutinierte sowohl Typhus- wie Paratyphusbacillen. Die Milch enthielt beide Arten von Agglutininen, nur in geringerer Menge. Das Serum des Kindes, welches von der Mutter gestillt war, agglutinierte Typhusbacillen nicht, aber verschiedene Paratyphusbacillen.

Aus den mitgeteilten Untersuchungen geht hervor, daß eine Assimilation von Antikörpern der Milch bei bestimmten Tierarten und beim Menschen nachweisbar ist, doch scheint dieselbe nicht die Regel zu sein.

Es seien nun einige Beobachtungen angeführt, welche zeigen, daß in bezug auf den normalen Antikörpergehalt der fötale Organismus dem mütterlichen gegenüber seine Individualität bewahrt.

Es kommt offenbar vor, daß gewisse Substanzen, die im Sinne Ehrlichs als Haptine zu bezeichnen sind und die dem Serum des mütterlichen Organismus zukommen, vom Fötus noch nicht gebildet werden, während des intrauterinen Lebens auch nicht auf denselben übertragen werden und erst nach der Geburt früher oder später entstehen.

Als der erste hat wohl Resinelli festgestellt, daß die hämolytische Kraft des menschlichen fötalen Serums hinter der des Serums des erwachsenen Menschen zurücksteht. Auch Halban & Landsteiner fanden die hämolytische Kraft des menschlichen fötalen Serums Kaninchenblut gegenüber geringer als die des Serums Erwachsener. Handelt es sich hier wohl nur um quantitative Unterschiede, so konnte Marshall einen wesentlichen qualitativen Unter-

schied konstatieren, indem er fand, daß fötales menschliches Serum auch in großen Mengen auf Meerschweinchenblut überhaupt keine hämolytische Wirkung ausübt, während anderen Blutarten gegenüber eine dem Serum Erwachsener gegenüber geringere Wirkung besteht. H. Sachs fand dasselbe Verhalten beim fötalen Rinderserum und stellte durch eine sorgfältige Analyse fest, daß hier ein Fehlen des Ambozeptors vorliegt, während die andere Komponente dieses normalen Hämolysins, das Komplement, vorhanden ist. Ob es sich hier um einen Uebergang des Komplements von der Mutter auf den Fötus handelt, oder ob das Komplement dem Fötus selbst entstammt, ist vorläufig nicht festzustellen. Dasselbe Verhältnis konstatierte Polano beim Serum menschlicher Föten dem Taubenblut gegenüber. Eine Uebereinstimmung aller Säugetierarten in dieser Hinsicht scheint aber nicht stattzufinden, denn der Gehalt des Serums neugeborener Hunde an Hämolysinen für Meerschweinchen- und Kaninchenblut ist nach Morgenroths Beobachtungen quantitativ genau der gleiche, wie der des Serums erwachsener Hunde.

Bezüglich normaler Bakterienagglutinine konnte G. Müller feststellen, daß dieselben im fötalen Blut verschiedener Tiere in erheblich geringerem Maße vorhanden sind, als im Serum ausgewachsener Tiere.

Polano zeigte, daß der Gehalt des fötalen Menschenserums an Antitoxin gegenüber dem Staphylolysin im Vergleich zu dem des mütterlichen Serums zurücksteht.

In den Fällen, in denen nur quantitative Unterschiede beobachtet werden, kann natürlich ebenso gut das mütterliche Blut als auch der fötale Organismus selbst die Quelle der betreffenden Substanzen sein.

Bei dem engen Zusammenhang, der zwischen Rezeptoren der Blutkörperchen und den normalen Hämolysinen des entsprechenden Serums besteht und der besonders seinen Ausdruck in dem Fehlen von Autolysinen findet (Ehrlich & Morgenroth), ist es nicht überraschend, daß den Differenzen des fötalen und mütterlichen Serums auch Differenzen in den Rezeptoren des Blutes entsprechen.

Dies findet besonders seinen Ausdruck darin, daß beim Menschen mütterliches Serum das Blut des Fötus und fötales Serum das Blut der Mutter agglutiniert, wie Halban fand. Ein Beispiel für die Entstehung von Rezeptoren der Blutkörperchen während der ersten Lebenstage teilte Sachs mit.

Interessante Befunde über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des tierischen und menschlichen Blutes sind in neuerer Zeit von Dungern und seinen Mitarbeitern Hirschfeld und Brockmann mitgeteilt worden. Wir möchten auf dieselben etwas ausführlicher eingehen: Ehrlich & Morgenroth haben durch Injektion von Ziegenblut bei Ziegen Isohämolysine erzeugt und haben festgestellt, daß das Blut des antikörperliefernden Tieres dem Hämolysin gegenüber unempfindlich bleibt. Die von drei Ziegen gewonnenen Sera verhielten sich verschieden, manche Ziegen bildeten überhaupt kein Hämolysin. v. Dungern & Hirschfeld haben die Gesetzmäßigkeit festgestellt, nach welcher die Bildung der Isoantikörper erfolgt. Sie haben in einigen Fällen nach der peritonealen Einspritzung von Hundeblut bei

verschiedenen Hundeindividuen Agglutinine bekommen, die nicht bloß das zur Injektion verwandte Blut, sondern auch andere Blutsorten, nicht aber das eigene Blut agglutinierten. Sie erzielten zweierlei Agglutinine. Durch Absorptionsversuche konnte nachgewiesen werden, daß diesen Agglutininen bei den Blutkörperchen zweierlei spezifische Rezeptoren entsprechen. Die Autoren sprechen daher von der Struktur A und der Struktur B, und von den Agglutininen α und β. Sie fanden bei ihren Untersuchungen alle möglichen Kombinationen von A und B: A allein, B allein, oder beide, oder keines. Nach der Einführung von Hundeblut bildet sich nur dann ein Agglutinin aus, wenn das eingeführte Blut einen Bestandteil enthält, welcher im Blute des Versuchstieres nicht vorkommt. Bei Hunden mit Blut der Gruppe A erhielten sie Agglutinine gegen B, bei denen der Gruppe B Agglutinine gegen A. Bei Hunden, deren Blut gar nicht agglutinabel war, beide Agglutinine, aber immer nur dann, wenn das eingeführte Blut A oder B enthielt. Solches Blut, das für beide Agglutinine α und β unempfindlich war, also weder A noch B enthielt, löste in zahlreichen Versuchen keine Agglutininbildung aus. v. Dungern & Hirschfeld schließen daraus, daß alle anderen Bestandteile der Hundeblutkörperchen außer A und B allen Hunden gemeinsam sind. Man kann somit innerhalb der Art Gruppierungen von Hunden mit gleicher Struktur der Blutkörperchen feststellen. Die Rasseneigenschaften der Hunde gehen dieser biochemischen Gruppierung nicht parallel. Aehnliche Gesetzmäßigkeiten hat schon früher Landsteiner durch Untersuchung der menschlichen Normalagglutinine festgestellt. Er unterscheidet zwei Strukturen A und B im menschlichen Blut. Die Menschen, deren Blut die Struktur A aufweist, besitzen im Serum ein gegen B gerichtetes Agglutinin. Das Umgekehrte gilt für die Menschen mit der Blutstruktur B. Bei Menschen, die beide Bestandteile im Blute haben, besitzen die Sera keine Isoagglutinine, bei Menschen ohne spezifische Bestandteile im Blut reagiert das Serum sowohl mit dem Blut A, wie mit dem Blut B. v. Dungern & Hirschfeld haben die Landsteinerschen Befunde bestätigt und durch Heranziehung von tierischen Seris noch weitere gruppenspezifische Rezeptoren entdeckt. Sie sind bestrebt, auf Grund dieser Tatsachen eine individuelle Blutdiagnostik durchzuführen und dieselbe forensischen Zwecken dienstbar zu machen. Besonders wichtig erscheint hierbei die Beobachtung der Vererbung dieser gruppenspezifischen Struktur. v. Dungern & Hirschfeld konnten am Menschen folgende Tatsachen feststellen: Wenn die beiden Eltern die Struktur A besitzen, so findet man diese im allgemeinen auch bei sämtlichen Kindern vor. Es gibt aber auch Ausnahmen. Manchmal fehlt der Bestandteil bei dem einen oder dem anderen Kinde, auch wenn er bei beiden Eltern vertreten ist. Das gleiche Verhalten gilt auch für die seltene Struktur B. Am häufigsten sind die Fälle, bei denen A oder auch B bei dem einen der Eltern vorkommt, bei dem anderen aber fehlt. Das Blut der Kinder verhält sich dann in bezug auf den Bestandteil entweder wie das mütterliche oder wie das väterliche. Es ist jedoch zu konstatieren, daß eine größere Anzahl der Kinder dann im Besitze der spezifischen Struktur ist. Niemals erscheint eine Gruppe bei den Kindern, die nicht bei den Eltern vertreten ist. Es muß daher nach Meinung der Autoren möglich sein, die Zugehörigkeit eines fremden Kindes zu

einer Familie sicher auszuschließen. Wenn das Blut vom Kinde und Mutter bekannt ist, so kann es möglich sein, unter mehreren Männern den Vater zu erkennen. Es gelingt dies dann, wenn das Kind eine Struktur A oder B besitzt, welche bei der Mutter nicht vorkommt. Dieser Bestandteil muß dann im Blute des richtigen Vaters zu finden sein.

Wir wollen jetzt wieder zu der intrauterinen Uebertragung von Antikörpern zurückkehren, und einige kurze Bemerkungen noch über Vererbung von Immunität gegen Vaccine, Scharlach und Masern hinzufügen.

Bei der Vaccineimmunität scheinen nach den vorliegenden Untersuchungen die von der Mutter gebildeten Schutzstoffe nicht in erheblicher Menge auf den Fötus überzugehen. Da ein einfacher Ausgleich der Schutzstoffe zwischen Mutter und Kind nicht stattfindet, wir auch eine Methode zur quantitativen Bestimmung dieser Schutzstoffe nicht besitzen, also auch nicht wissen können, in welcher Konzentration die Vaccineschutzstoffe im Serum der geimpften Mutter angehäuft sind, kann auf Grund der vorliegenden Versuche der Uebergang von Vaccineschutzstoffen von Mutter auf Kind durch die placentare Scheidewand nicht ganz als ausgeschlossen erachtet werden. Die vereinzelten Fälle von Behm und von Palm, die zahlreichen Fälle von Burchhardt, in denen die Impfung von Kindern vaccinierter Mütter in den ersten Lebenstagen erfolglos blieb, auf Unwirksamkeit der Lymphe oder gelegentliches Versagen der Impftechnik zurückzuführen, liegt zunächst keine zwingende Veranlassung vor. Am wahrscheinlichsten dürfte es wohl sein, daß bei sehr intensiver Bildung von Schutzstoffen im mütterlichen Organismus das an den Fötus abgegebene Quantum derselben zu einem wirksamen Schutz in den ersten Lebenstagen gerade noch genügend sein kann, ohne daß dies Vorkommnis die allgemeine Regel bildet.

Die relative Widerstandsfähigkeit der neugeborenen Kinder gegen Masern und Scharlach bringen manche Autoren (z. B. Wegelius) mit der Uebertragung von Schutzkörpern von Mutter auf das Kind im Zusammenhang, doch lassen sich natürlich für diese Tatsachen exakte Beweise nicht erbringen und andere Erklärungsmöglichkeiten sind denkbar.

II. Vererbung der Anaphylaxie.

Nachdem durch die Untersuchungen von Otto, Friedemann, Friedberger und anderen erkannt worden ist, daß die Eiweißüberempfindlichkeit und die Immunität in ihrem Wesen gleichartige, nur in ihren Erscheinungen differente Prozesse sind, und daß auch die Anaphylaxie auf Antikörper zurückzuführen ist, hat die Tatsache der Vererbung der Eiweißanaphylaxie nichts Rätselhaftes mehr an sich. Von Rosenau & Anderson, Gay & Southardt, Otto, Lewis konnte festgestellt werden, daß bei Meerschweinchen die Ueberempfindlichkeit für Pferdeserum von der Mutter auf die Jungen regelmäßig übergeht, gleichgültig, ob die Mutter vor oder nach der Konzeption anaphylaktisch gemacht worden war. Dasselbe fanden Vaughan & Wheeler für Hühnereiweißanaphylaxie.

Die Ueberempfindlichkeit ließ sich nach OTTO bei den Jungen noch bis zum 44. Lebenstage nachweisen, nach 72 resp. 73 Tagen war sie bereits undeutlich oder verschwunden. LEWIS fand, daß zwischen den Tieren desselben Wurfes große Unterschiede zu konstatieren waren, und er konnte feststellen, daß gerade bei den Jungen, welche von Müttern abstammten, die mit einem Gemisch von Pferdeserum und Diphtherietoxin behandelt waren, die Ueberempfindlichkeit besonders deutlich ausgesprochen war, was mit der Tatsache im Zusammenhange steht, daß die Antikörperproduktion durch das Gift gesteigert wird. Die Uebertragung der Ueberempfindlichkeit erfolgt durch den diaplacentaren Uebergang der Eiweißantikörper von der Mutter auf die Frucht. Durch die Milch erfolgt, wie die Untersuchungen von ROSENAU & ANDERSON ergaben, keine Uebertragung der Anaphylaxie.

Ebenso kann nach den letztgenannten Autoren die Ueberempfindlichkeit von den Männchen nicht auf die Neugeborenen übertragen werden. SCHENK glaubt, festgestellt zu haben, daß eine Uebertragung der Anaphylaxie auch durch das Sperma erfolgen kann, allerdings soll dies in viel schwächerem Grade als durch die placentare Uebertragung geschehen. Die Vererbung von dem Männchen auf die Jungen findet nach seinen Angaben in kaum der Hälfte der Fälle statt, wogegen der Uebergang des anaphylaktisierenden Antikörpers von Mutter auf Kind beinahe ausnahmslos stattfindet. Die von diesem Autor beobachteten leichten Erscheinungen lassen Zweifel darüber entstehen, ob es sich um eine wahre Anaphylaxie gehandelt hat.

Ueberblicken wir die mitgeteilten Erfahrungen bei der Eiweißanaphylaxie der Meerschweinchen, so ergibt sich, daß sich diese mit dem bei der Immunität Festgestellten vollständig decken. An anderen Tierarten außer Meerschweinchen sind bis jetzt in dieser Richtung Untersuchungen nicht angestellt worden.

III. Serum- und Arzneifestigkeit von Bakterien und Trypanosomen und deren Vererbung.

Wir müssen es uns natürlich versagen, im Detail auf diese interessanten Fragen einhergehen. An dieser Stelle sollen nur die wichtigsten Befunde Erwähnung finden.

Was die Bakterien betrifft, so ist die Inagglutinabilität und Resistenz bakteriziden Serumwirkungen gegenüber mancher frisch aus dem Körper gezüchteten Typhusstämme (EISENBERG) hinlänglich bekannt. Die Vererbung dieser Eigenschaft erfolgt nur durch einige Passagen hindurch und wird zu keiner bleibenden Eigenschaft des Stammes.

Eine Anpassung von Kulturbakterien an Gifte ist mehrfach beschrieben worden. Besonders eingehend geschah dies bei Arsenpräparaten (DANYSZ, RUPPEL, MARKS u. a.). L. H. MARKS berichtet über einen Stamm von Hogcholerabakterien, der durch systematische Gewöhnung eine Festigkeit gegen arsenige Säure erworben hat. Dieser Stamm zeigte dann auch dauernde Veränderungen im kulturellen Verhalten, sowie in der Agglutinierbarkeit, und war gleichzeitig gegenüber Antimon fest. Was die Haltbarkeit der Veränderung

betrifft, so konnte Marks Differenzen insofern finden, als manche Stämme trotz Züchtung auf gewöhnlichem Agar ihre Arsenfestigkeit längere Zeit beibehielten, während andere sie bereits nach etwa 50 Passagen verloren. Altmann & Rauth haben das Bacterium coli arsen- resp. karbolsäurefest gemacht und eine Aenderung in seinem antigenen Verhalten gegenüber dem Ausgangsstamm festgestellt. G. Seiffert berichtete über Versuche, in denen es ihm gelungen ist, durch mehrmalige Züchtung auf Malachitgrünagar Colistämme malachitgrünfest zu machen, so daß sie bei 10-fach höherer Farbstoffkonzentration gedeihen, als der Ausgangsstamm. Nennenswerte Veränderungen im biologischen Verhalten der giftfesten Stämme hat er nicht beobachtet.

Besonders wichtige und interessante Befunde an Trypanosomen sind durch die grundlegenden Untersuchungen von Ehrlich und seinen Mitarbeitern Browning, Roehl und Gulbransen festgestellt worden. Es gelang, serumfeste und arzneifeste Trypanosomen zu erzielen, die der abtötenden Wirkung der trypanoziden Immunkörper resp. Arsenikalien und Farbstoffen nicht mehr unterworfen waren. Mäuse, die mit einer Trypanosomenart infiziert worden sind, wurden mit einer Menge eines Arzneimittels, z. B. Arsenophenylglycin behandelt, die nicht dazu hinreichte, alle Trypanosomen abzutöten. Diese verschwinden auf eine Zeitlang aus dem Blute, und es kommt zur Bildung von trypanoziden Antikörpern. Einzelne Parasiten bleiben in den Organen zurück und passen sich den Antikörpern an, mit anderen Worten, sie werden serumfest und verursachen ein Rezidiv. Diese Serumfestigkeit des Rezidivstammes kann viele Monate hindurch trotz fortwährender Passagen durch **normale** Tiere erhalten bleiben. Ein solcher Stamm zeichnet sich dadurch aus, daß er Tiere, die gegen den Ausgangsstamm immun geworden sind, gleich schnell zu töten vermag, wie unvorbehandelte Tiere. Die Rezidivparasiten haben also diejenigen Rezeptoren, an die sich die trypanoziden Antikörper verankern, eingebüßt. Nun hat Ehrlich aber eine andere fundamentale Tatsache entdeckt, die nämlich, daß man auch gegen die Rezidivparasiten in der früher angeführten Weise eine Immunität erzielen kann, während die Empfindlichkeit dem originären Stamm gegenüber erhalten bleibt. Er schließt daraus, daß in dem Rezidivstamme nicht nur gewisse Rezeptoren zugrunde gegangen sein müssen (Theorie des Rezeptorenschwundes), sondern daß gleichzeitig auch ganz neue Rezeptoren entstanden sind, die dem Ausgangsstamm fehlten.

Analoge Feststellungen hat Ehrlich auch an arzneifesten Trypanosomen gemacht. Die Arzneifestigkeit ist bis zu einem gewissen Grade spezifisch, und die Haltbarkeit dieser Veränderung ist eine sehr lange. So konnte Ehrlich von einem atoxylfesten Trypanosomenstamm berichten, der trotz 3-jähriger Passage durch normale Mäuse seine Festigkeit gegen Atoxyl nicht eingebüßt hatte.

Die Arzneifestigkeit läßt sich auch durch Substanzen erzeugen, die keinen besonderen Heilwert haben. Die serum- und arzneifesten Stämme faßt Ehrlich als Mutationen auf. Werbitzki hat neben dieser biologischen sogar eine morphologische Veränderung bei einem pyroninfesten Stamme festgestellt. Derselbe erwies sich nämlich als

blepharoplastfrei. Wenn sich auch diese Arzneifestigkeit bei der Ueberimpfung von Tier auf Tier jahrelang hindurch erhält, so konnte andererseits GONDER am arsenfesten Trypanosoma lewisi nachweisen, daß bei der geschlechtlichen Fortpflanzung im Haematopinus spinulosus die Trypanosomen wieder zum normalen Zustand zurückgeführt werden und ihre Arsenfestigkeit vollkommen verlieren.

Wir müssen uns mit der Mitteilung dieser Beobachtungen begnügen und bezüglich der näheren Details auf die Spezialkapitel verweisen.

Literatur.

Sammelreferate.

HEYMANN, F., Neuere Arbeiten über die physiologische Blutbeschaffenheit der Schwangeren und Neugeborenen und über die Beziehungen zwischen mütterlichem und fötalem Blut. Folia haematologica, Bd. 3, **1906**.

KEHRER, E., Der placentare Stoffaustausch in seiner physiologischen und pathologischen Bedeutung. Würzburger Abhandl., Bd. 7, Würzburg, A. Stuber, **1907**.

PFAUNDLER, MEINHARD, Die Antikörperübertragung von Mutter auf Kind. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 47, 260—286, **1908**.

ACHARD & BENSAUDE, Semaine méd., **1896**.

ALTMANN, K., & RAUTH, A., Experimentelle Studien über Erzeugung serologisch nachweisbarer Variationen beim Bacterium coli. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 7, Heft 5, S. 629.

ANDERSON, Maternal transmission of immunity etc. Ref. Bull. Pasteur, **1906**.

BEHM, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkologie, Bd. 8, **1882**.

BERTARELLI, Ueber den Durchgang der hämolytischen Ambozeptoren und der Präzipitine in die Milch etc. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 41, **1906**.

— Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 39, **1905**.

BERTINO, Sul passagio delle lisine della madre al feto. Arch. ital. di Gynaecol., A, Vol. 12, Nr. 3. Fol. haem., **1906**.

DE BLASI, Ueber die Passage der Antikörper in die Milch etc. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 36, **1905**.

BROCKMANN, Ueber gruppenspezifische Strukturen des tierischen Blutes. Zeitschrift f. Immunitätsforsch., 1. Teil, Orig., Bd. 9, H. 1, **1911**.

BULLOCH, Transact. of the Pathol. Soc. of London, Vol. 53, Part. 2, **1902**.

BURCHHARDT, Arch. f. klin. Med., Bd. 24, **1879**.

CAPALDI, zitiert nach KEHRER.

CASTAIGNE, Transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant. Soc. de Biol., **1897**, 13. XI. Semaine méd., **1897**.

CHAMBRELENT & ST. PHILIPPE, zitiert nach KONRÁDI.

CHAUVEAU, Ann. Pasteur, 1888.

CHARRIER & APERT, Recherche de la réaction agglutinante dans les humeurs d'un embryo. Comp. rend. de la soc. de Biol., **1896**.

CHARRIN & GLEY, Arch. de phys., T. 4; Compt. rend. acad. d. sciences, **1893**, Nr. 19; Compt. rend. de la soc. de Biol., **1893**.

DIEUDONNÉ, Ueber die Vererbung der Agglutinine bei choleraimmunisierten Meerschweinchen. Festschr. z. Feier des 50-jähr. Bestehens d. phys.-med. Gesellsch., Würzburg **1899**.

v. DUNGERN, Ueber den Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen und ihre forensische Bedeutung. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 6.

v. Dungern & Hirschfeld, Ueber eine Methode, das Blut verschiedener Menschen serologisch zu unterscheiden. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 14.
— — Ueber Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 6, H. 1, **1910**.
Dzierzgowski, Zur Frage der Vererbung von der künstlichen antidiphtherischen Immunität. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 30, **1901**.
— Sur l'hérédité de l'immunité artificielle etc. Ref. Bull. Pasteur, **1904**.
— Arch. d. sc. biol. St.-Pétersbourg, T. 8, **1901**.
Ehrlich, Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 12, **1892**.
Ehrlich & Hübener, Ueber die Vererbung der Immunität bei Tetanus. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 18, **1894**.
Ehrlich & Wassermann, Ueber die Gewinnung der Diphtherieantitoxine. etc. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 239.
Ehrlich, P., Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien. Berl. klin. Wochenschrift, **1907**.
— Ueber die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg., Bd. 13, **1909**.
— Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie. Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch., 42. Jahrg., H. 1, **1909**.
— Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie. Vortrag in der Freien Vereinigung für Mikrobiologie, Dresden 1911. Fol. Serologica, **1911**.
Etienne, Presse méd., **1896**.
Figari, Sul passaggio delle agglutinine etc. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39.
Gay & Southard, On Serum Anaphylaxis in guinea-pig. Journ. of. med. research., Vol. 16, Mai **1907**.
— Further studies in anaphylaxis. Journ. of med. research, Vol. 18 und 19, **1908**.
Gonder, zitiert nach Ehrlich, Fol. Serologica, **1911** und Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., **1911**.
Griffon & Abrami, Transmission par l'allaitement etc. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 39.
Halban, Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute. Wien. klin. Wochenschr., **1900**.
Halban & Landsteiner, Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserum etc. Münch. med. Wochenschr., **1902**.
Hamburger, Ueber Eiweißresorption bei der Ernährung. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 64, **1907**.
— Ueber Antitoxin und Eiweiß. Münch. med. Wochenschr., **1907**.
Högyes, L'immunité artificielle contre la rage est-elle héréditaire? Ann. Pasteur, T. 3. **1889**.
Jehle, Ueber die Agglutinationskraft in Föten etc. Wien. klin. Wochenschr., **1902**.
Jurewitsch, Ueber den vererbten und intrauterinen Uebergang der agglutinierenden Eigenschaften etc. Centralbl. f. Bakt., 1, Abt., Orig., Bd. 33, **1903**.
Kasel & Mann, Beiträge zur Lehre von der Gruber-Widalschen Serumdiagnose etc. Münch. med. Wochenschr., **1899**.
Kitasato, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 12, **1892**.
Kitt, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 4, H. 2.
Klemperer, F., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakolog., Bd. 31.
Kleine & Möllers, Ueber ererbte Immunität. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, **1906**.
Konradi, Ist die erworbene Immunität vererbbar? Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 46, H. 2, **1908**.
Kraus, Ueber das Vorkommen der Immunhämagglutinine und Immunhämolysine in der Milch. Wien. klin. Wochenschr., **1901**.
Kreidl & Mandl, Ueber den Uebergang der Immunhämolysine von der Frucht auf die Mutter. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 22.
Lagriffoul & Pagés, Sur le passage de l'agglutinine etc. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 35, **1904**.
Landouzy & Griffon, Compt. rend. soc. Biol., **1897**.
Lewis, Journ. exp. med., Vol. 10, **1908**.
Löffler, Mitteil. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, Bd. 1, **1881**.

LUSTIG, Ist die für Gifte erworbene Immunität übertragbar? Centralbl. f. allg. Path. und path. Anatomie, Bd. 15, **1904**.
MARKS, L. H., Ueber einen arsenfesten Bakterienstamm. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 6, H. 1, **1910**.
MARSHALL, zit. bei SACHS, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34, Nr. 7.
DI MATTEI, Estratto del Bull. dell' acad. med. di Roma, Vol. 8, **1885/88**.
MERKEL, Ueber die Vererbung der Präzipitinreaktion. Münch. med. Wochenschrift, Bd. 51, **1904**.
METSCHNIKOFF, L'immunité dans les maladies infectieuses, Paris **1901**.
MOSSE & DENNIE, Séroréaction chez l'enfant etc. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1897**.
MUCH, Ueber die antitoxische Funktion und Eiweiß. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 52.
MÜLLER, G., Ueber Agglutinine normaler Tiersera. Inaug.-Dissert. Bonn, **1901**.
OTTO, Das Theobald Smithsche Phänomen der Serumüberempfindlichkeit. v. LEUTHOLD Gedenkschrift, Bd. 1, **1906**.
— Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr., **1907**.
— Anaphylaxie. KOLLE-WASSERMANNS Handb. der path. Mikroorganismen, Erg.-Bd. 2, H. 2.
PALM, Arch. f. Gynäkologie, Bd. 32, **1901**.
PANICHI, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 39.
POLANO, Der Antitoxinübergang von der Mutter auf das Kind. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 53, **1905**.
— Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Habilitationsschrift Würzburg, **1904**, Stürtz.
RANSOM, zit. nach RÖMER, Berl. klin. Wochenschr., **1901**.
REMLINGER, Annales Pasteur, T. 13, **1899**.
RESINELLI, Ferrara **1901**.
RÖMER, Untersuchung über die intra- und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Deszendenten. Berl. klin. Wochenschr., **1901**.
— Zur Frage des physiologischen Stoffaustausches zwischen Mutter und Fötus. Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Ther., Bd. 8, **1904/5**.
— Intestinale Resorption von Serumantitoxin und Milchantitoxin. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, Nr. 2, **1909**.
RÖMER & MUCH, zit. nach RÖMER, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 1, Nr. 2, **1909**.
ROSENAU & ANDERSON, zit. nach OTTO, Handbuch KRAUS-LEVADITI.
ROSTOSKI & FUNCK, Diskussion in den Verhandlungen des 22. Kongresses für Innere Medizin, **1905**.
SACHS, H., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34, Nr. 7.
SALGE, Ueber den Durchtritt von Antitoxin durch die Darmwand des menschlichen Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 60, **1904**.
SALOMONSEN & MADSEN, Recherches sur la manche de l'immunisation etc. Annales Pasteur, **1897**.
SCHENK, F., Untersuchungen über Tuberkuloseantikörper und deren Uebergang von Mutter auf Kind. Folia Serologica, Bd. 2, H. 7, **1909**.
SCHOLTZ, Hyg. Rundschau, **1898**.
SCHUHMACHER, Beitrag zur Frage des Ueberganges der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37, **1901**.
SCLAVO, Giorn. della R. Acad. di med. di Torino, Vol. 42, H. 9/10.
SEIFFERT, G., Studien zur Biologie der Darmbakterien. Deutsche med. Wochenschrift, **1911**, 37. Jahrg., Nr. 23.
STÄUBLI, Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung der Typhusagglutinine. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 33.
— Zur Frage des Ueberganges der Typhusagglutinine, Ebenda, S. 458.
— Ueber die Bildung der Typhusagglutinine etc. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 37.
— Ueber das Verhalten der Typhusagglutinine im mütterlichen und fötalen Organismus. Münch. med. Wochenschr., **1906**.
THOMAS, Compt. rend. acad. d. sc., **1894**.
TIZZONI & CENTANNI, Die Vererbung der Immunität gegen Rabies von dem Vater auf das Kind. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 13.

La Torre, Weitere Untersuchungen über den Uebergang der Antikörper ins Blut der Säuglinge. Ref. Centralbl. f. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels, **1906**.

Vaillard, Sur l'hérédité de l'immunité acquise. Ann. Pasteur, **1896**.

Vaughan & Wheeler, The effects of egg-white and its split products on animals: a study of susceptibility and immunity. Journ. of inf. diseas., **1907**.

— — A study of susceptibility and immunity. Meeting of assoc. of Am. phys., Washington **1907**.

Wegelius, Walter, Untersuchungen über die Antikörperübertragung von Mutter auf das Kind. Arch. f. Gynäk., Bd. 94, H. 2, **1911**.

Werbitzki, zit. nach Ehrlich. Folia serologica, **1911**.

Wernicke, Festschrift zur Feier des med.-chirurg. Friedrich-Wilhelm-Institutes, **1895**.

Widal & Sicard, Soc. de biol., **1897**, 24. VII. Sem. médicale, **1897**.

Wlaeff, Transmission de l'immunité. Ref. Bull. Pasteur, **1904**.

Ziegler, Beiträge zur pathol. Anat. u. Physiol., Bd. 1, **1886**.

XII.

Die Wertbemessung der Schutz- und Heilsera.

Von

R. Otto und **K. E. Boehncke**
Hannover. Frankfurt a. M.

Mit 3 Figuren im Text.

A. Die allgemeinen Grundlagen der Serumwertbemessung.

Bereits in den ersten Anfängen der Serumtherapie hat es sich beim Diphtherieserum gezeigt, von wie hoher Bedeutung nicht nur in theoretisch-wissenschaftlicher, sondern auch in praktischer Hinsicht für ein in die Therapie einzuführendes Heilserum dessen sichere Wertbemessung ist. Man ist daher auch später immer bestrebt gewesen, für neue in den Verkehr zu bringende Serumpräparate brauchbare Wertbemessungsmethoden zu ermitteln, um so die Verwendung minderwertiger Sera zu verhindern und zugleich für die Beurteilung der spezifischen Serumwirksamkeit sichere Grundlagen zu schaffen. Dabei stellte sich das Bedürfnis heraus, neben der Prüfung auf Vollwertigkeit auch für die Unschädlichkeit und sachgemäße Herstellung der Heilsera Garantien zu haben. Dies gab in einer Reihe von Ländern Veranlassung dazu, mit der Herstellung der Heilsera bestimmte staatliche Institute zu beauftragen, zumal es dadurch ermöglicht wurde, wichtige Serumpräparate auf Staatskosten billig abzugeben. Einen anderen Weg hat man in den meisten größeren Staaten, z. B. auch in Deutschland eingeschlagen. Hier überließ man die Serumgewinnung privaten Fabrikationsstätten, führte aber zunächst für das Diphtherieheilserum, später auch für andere Serumpräparate eine staatliche Kontrolle ein, indem man zugleich die betreffenden Präparate dem freien Verkehr entzog und in die Reihe der Heilmittel aufnahm, welche nur in den Apotheken (gegen ärztliches Rezept) verabfolgt werden dürfen.

In Deutschland (Preußen) wurde mit der Vornahme der staatlichen Prüfung zunächst das unter der Leitung von Robert Koch stehende Institut für Infektionskrankheiten in Berlin betraut, an dem im Februar 1895 zu diesem Zwecke eine besondere „Kontrollstation" eingerichtet wurde. Im Juni 1896 wurde diese Station zu einem selbständigen Institut, dem „Institut für Serumforschung und Serumprüfung" erweitert, zu dessen Leiter Paul Ehrlich berufen wurde. Aus dem in Steglitz bei Berlin errichteten Institut ging 1899 das „Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M." hervor, das noch heute als eine seiner Hauptaufgaben die staatliche Prüfung der Heilsera in Deutschland auszuführen hat.

Zur Serumfabrikation werden nur solche Anstalten zugelassen, deren Einrichtungen und Leiter in keiner Beziehung zu Bedenken Anlaß geben. Neben der Prüfung im Frankfurter Institut findet durch die Staatsbehörden eine lokale Kontrolle an der Fabrikationsstätte statt, um die einwandfreie Her-

stellung der Sera zu garantieren. Diese Kontrolle erstreckt sich demgemäß auf die zur Serumgewinnung benutzten Tiere, die Art der Serumgewinnung und dessen Abgabe. (Näheres siehe bei R. Otto, Die staatliche Prüfung der Heilsera.)

Die Prüfungsstelle im Frankfurter Institut selbst hat neben der eigentlichen „Wertbemessung" die einwandfreie Beschaffenheit der Sera zu kontrollieren. Die Sera müssen

1) klar und frei von gröberen Niederschlägen sein,

2) sie dürfen keine bakteriellen Verunreinigungen*), sowie

3) nicht mehr als 0,5 Proz. Phenol, bzw. 0,4 Proz. Trikresol enthalten**) und müssen

4) frei von Toxinen, speziell Tetanustoxinen sein.

Die Ausführung der hierzu erforderlichen Untersuchungen bereitet keine Schwierigkeiten. Die Sterilitätsprüfung erfolgt nach allgemein bakteriologischen Gesichtspunkten und hat sich auf aërobe und anaërobe Keime zu erstrecken. Der Phenolgehalt der Sera wird mit Hilfe des Mäuseexperiments geprüft. Eine weiße Maus von 15 g Körpergewicht verträgt gerade die subkutane Injektion von 0,5 ccm eines 0,5 Proz. Phenol-haltigen Serums (= 0,0025 g Phenol). Bei stärkerem Phenolgehalt treten Vergiftungserscheinungen auf. Stirbt die Maus, auch bei der Wiederholung, so enthält das Serum sicher mehr wie 0,5 Proz. Phenol. Die Prüfung auf Tetanustoxin geschieht an Meerschweinchen durch subkutane Injektion von 5—10 ccm. Die Tiere müssen völlig gesund bleiben.

Leider besitzen wir bisher noch keine sichere Prüfungsmethode dafür, ob und in welchem Grade einzelne Sera stärker als der Norm entspricht in der Lage sind, die sog. „Serumkrankheit" zu erzeugen. Wir wissen nur, daß die „Serumexantheme" durch das fremdartige Eiweiß als solches hervorgerufen werden und diese Erkenntnis ist gerade für die Einführung möglichst hochwertiger Sera mitbestimmend gewesen. Es sollten eben maximale Mengen Schutzstoffe durch möglichst kleine Serumdosen eingeführt werden können. Dieser Zweck kann natürlich nicht dadurch erzielt werden, daß man die Sera einfach „konzentriert", denn in diesem Falle werden auch die Eiweißstoffe, welche als Ursache der Krankheit anzusehen sind, konzentriert werden. Jede „Eindickung" des Serums muß deshalb als verfehlt angesehen werden. Dementsprechend werden bei der staatlichen Prüfung im Frankfurter Institut alle diejenigen Heilsera, welche mehr als 12 Proz. Eiweiß enthalten, beanstandet.

Man ist nun schon lange bestrebt gewesen, die Heilsera zu „reinigen", d. h. aus ihnen alle Bestandteile bis auf diejenige Eiweißsubstanz, welche als Träger der spezifischen Wirkung in Frage kommt (nach v. Behring das „Paralbumin"), zu entfernen. In der Tat ist es möglich, schon durch bestimmte Reinigungsprozesse ein Serum wertvoller zu machen, da mit der Höherwertigkeit der Antitoxinlösung ihre Fähigkeit zur Hervorrufung von schädlichen Neben-„anatoxische Index", d. h. die Minimaldosis von Proteinsubstanz, welche bei wirkungen immer geringer wird. v. Behring hat aber weiter gefunden, daß der sensibilisierten Individuen anaphylaktische Vergiftungssymptome auslöst, im „gereinigten" Serum ein anderer ist, als im Vollserum: die Proteindosis zur Erzeugung anaphylaktischer Symptome übersteigt beim „gereinigten" Serum um ein Mehrfaches diejenige Proteindosis, welche beim Vollserum dazu genügt.

Was nun die eigentliche Wertbemessung der Sera anbetrifft, so bereitet diese hinsichtlich der rein antitoxisch wirkenden Sera keine Schwierigkeiten. Wie bereits v. Behring gezeigt hat, genügt es bei diesen, im Mischungsversuch ihren Gehalt an giftneutralisierenden Antitoxinen festzustellen, um eine Aufklärung über ihren Immunisierungs- und Heilwert zu erhalten. In klassischer Weise ist 1897 für das Diphtherieserum von P. Ehrlich eine Wert-

---

*) Bei den ausschließlich nur für die Veterinärpraxis bestimmten Seris kann auf absolute Keimfreiheit verzichtet werden, jedoch ist ein zu hoher Gehalt an saprophytischen Bakterien (über 100) auch hier zu beanstanden.

**) In Deutschland ist für die zur Verwendung beim Menschen bestimmten Sera der Zusatz von Konservierungsmitteln vorgeschrieben, um einer etwaigen Uebertragung von Rotzkeimen vorzubeugen. Wie Bonhoff gezeigt hat, halten sich die Rotzbacillen in 0,5-proz. phenolhaltigen Seris nicht lange, jedenfalls keine 24 Stunden, lebend.

bemessungsmethode ausgearbeitet, welche jetzt nahezu in der ganzen Welt im Gebrauch ist. Zugleich lehrte uns Ehrlich die Hauptbedingungen, welche für die Wertprüfung eines antitoxischen Serums erforderlich sind, kennen; es sind dies der Besitz eines absolut konstanten Maßstabes und eines gleichmäßig für die betreffende Intoxikation empfänglichen Tieres, als Indikator der im Mischungsversuch erzielten Neutralisation von Toxin durch das Antitoxin.

Die große Wichtigkeit eines absolut unveränderlichen Maßstabes haben uns die ersten Erfahrungen bei der Diphtherieserumprüfung schätzen gelehrt. In England geriet bekanntlich damals die junge Serumtherapie in starken Mißkredit, weil sich die Wirkung der dortigen Heilsera als sehr unzuverlässig erwies. Auch in Dänemark gelangte ein ungenügend antitoxinhaltiges Serum in den Verkehr, wie Madsen seinerzeit nachwies. Das Vorkommen solcher geprüfter Sera von ungenügendem Antitoxingehalt erfuhr eine Erklärung durch vergleichende Untersuchungen der englischen und dänischen Standardmaße mit denen des von P. Ehrlich geleiteten Steglitzer Instituts. Es zeigte sich dabei, daß jene Maßstäbe sich abgeschwächt hatten. Wie dies unauffällig möglich gewesen war, wurde durch die wichtige von Ehrlich aufgefundene Tatsache erklärt, daß beide Komponenten des Mischungsversuchs (Toxin und Antitoxin) durchaus harmonisch absinken und so ein Konstantbleiben vortäuschen können. Diese Erfahrung veranlaßte seinerzeit Ehrlich Konservierungsmethoden zu suchen, die eine absolut sichere Haltbarkeit der Standardmaße garantierten. Als Träger der Maßeinheit wählte er das Antitoxin, nachdem sich gezeigt hatte, daß die Diphtherietoxine sich abschwächten, selbst wenn man sie sorgfältig vor äußeren Schädlichkeiten schützte. Nähere Angaben über die Ehrlichsche Konservierung der Standardsera in Vakuumapparaten finden sich beim Abschnitt „Wertbemessung des Diphtherieserums“. Die Ehrlichsche Methode eignet sich ebensogut zur Konservierung größerer Mengen trockenen Serums wie zu der kleinster Serumdosen. Auch zur Giftkonservierung ist sie sehr gut brauchbar.

Was andererseits die Verwendung des Tierkörpers als Indikator für die erzielte Giftneutralisierung anbetrifft, so gilt es für jedes Serum eine Tierspecies von genügend gleichmäßiger Empfänglichkeit bzw. Resistenz gegenüber dem entsprechenden Toxin zu ermitteln, da nur dann eine exakte Wertbemessung möglich ist. Dafür, daß dies nicht immer leicht zu erreichen ist, bietet nach Ehrlichs Erfahrungen das Crotin ein typisches Beispiel. Gegenüber diesem Gifte finden sich bei den Tieren derselben Art alle möglichen Differenzen; das eine Tier ist völlig unempfindlich, das andere hoch empfindlich. Wendet man nun ein Gemisch von Crotin und Anticrotin an, das nicht vollkommen gesättigt ist, so kann dies z. B. bei unempfindlichen Tieren als gesättigt erscheinen und so zu Fehlschlüssen führen. Dagegen besitzen wir für das Tetanusgift in der Maus (und im Kaninchen) und für das Diphtheriegift im Meerschweinchen Tiere von hoher gleichmäßiger Empfänglichkeit. Wie leicht durch Verwendung ungeeigneter Tiere Fehlerquellen in der Wertbemessung entstehen können, konnte kürzlich erst wieder Berghaus bei Nachprüfung der Versuche von Kraus & Schwoner zeigen, die bei ihren Versuchen zur Diphtherieserumprüfung als Versuchstiere zum Teil die hierzu wenig geeigneten Kaninchen benutzt hatten.

Neben der Verwendung geeigneter Tiere sind noch eine Reihe wichtiger Faktoren bei der Wertbemessung der Antitoxine zu berücksichtigen, auf die hier nur kurz hingewiesen werden soll. Von größter Bedeutung für alle Prüfungsversuche ist die strenge Innehaltung ein und derselben Technik, da bei der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin die Zeit, die Temperatur, die Konzentration der Lösungen, der Salzgehalt der Medien und manches andere eine große Rolle spielt. Nach Befunden von Morgenroth, Otto und Sachs ist es z. B. sehr wahrscheinlich, daß man bei der Vereinigung von Toxin und Antitoxin auch mit katalytischen Einflüssen in den Subkutangeweben bzw. in dem Serum rechnen muß, worauf bereits v. Behring früher hingewiesen hatte.

Außer der Innehaltung bestimmter Versuchsanordnungen ist schließlich in der Prüfungstechnik noch die Verwendung präziser Meßapparate erforderlich, um kleinste Flüssigkeitsmengen mit absoluter Genauigkeit abmessen zu können. Die hierfür gebräuchlichen Feinpipetten und sonstigen Apparate sind beim Kapitel „Diphtherieserum" näher beschrieben.

Wissenschaftlich viel weniger sicher begründet und technisch oft ungleich viel komplizierter als die Bewertung der rein antitoxischen Heilsera ist die der antibakteriellen Sera. Wir kennen leider bis heute bei keinem dieser Immunseris Antikörper, welche als Träger der spezifischen Wirksamkeit eine gleich große und allgemein anerkannte Bedeutung haben wie die Antitoxine im Diphtherie- und Tetanusserum. Zwar konnte man in einzelnen von ihnen neuerdings auch Antitoxine nachweisen (und die Wirkung des Dysenterieserums z. B. scheint in erster Linie eine antitoxische zu sein), aber im allgemeinen kann man in dem antitoxischen Antikörpergehalt bei diesen Serumpräparaten doch nur einen der wirksamen Heilfaktoren sehen. Man muß daher mit R. Pfeiffer die einseitige Bewertung dieser Quote bei den echten „antiinfektiösen" Heilseris als nicht genügend ansehen. Dasselbe gilt aber auch von den übrigen im antibakteriellen Serum vorkommenden Antikörpern. Als solche sind uns bekannt:

1) die Bakteriolysine (R. Pfeiffer),
2) die Bakteriotropine (Neufeld) und die Opsonine (Wright),
3) die Bordetschen Antikörper, sowie
4) die mehr negativ charakterisierten Antiaggressine (Bail) und
5) die Antiendotoxine (MacFadyen, Besredka, Kraus u. a.).

Ob damit die Summe aller Stoffe, welche in den antibakteriellen Seris, speziell in den „antiinfektiös" (Kolle) wirkenden in Aktion treten, erschöpft ist, muß zweifelhaft erscheinen, solange es noch praktisch wirksame Immunsera gibt, bei denen bekannte Antikörper als Träger der spezifischen Serumwirkung bisher nicht sicher nachweisbar sind.

In früherer Zeit war man wohl geneigt, bei den antibakteriellen Seris die Bakteriolysine als die Ursache der spezifischen Serumwirkung anzusehen, nachdem man schon frühzeitig erkannt hatte, daß den Agglutininen und Präzipitinen in dieser Hinsicht keine ausschlaggebende Bedeutung zukommt. Wie R. Pfeiffer und seine Schüler zeigen konnten, gelingt es, die bakterienauflösende Kraft eines Choleraserums z. B. genau quantitativ festzulegen, wenn man fallende Dosen des Serums zusammen mit lebenden Bakterien Meerschweinchen intraperitoneal injiziert (Pfeifferscher Versuch). Bei dieser Bakteriolyse in vivo läßt sich mit Sicherheit diejenige Serumdosis er-

mitteln, welche gerade ausreicht, um das Tier gegen eine bestimmte Prüfungsdosis, z. B. die 10-fach tödliche Dosis einer virulenten Kultur, zu schützen (1 Immunitätseinheit [I.E.] nach R. PFEIFFER). Die praktische Erfahrung lehrte nun aber, daß die Anwendung des PFEIFFERschen Versuchs nur bei einigen Seris sich durchführen ließ (Typhus-, Cholera-, Kälberruhrserum) und daß andererseits bei vielen wirksamen antibakteriellen Immunseris Antikörper, ähnlich den PFEIFFERschen Bakteriolysinen, nicht nachweisbar waren. Hiermit war bewiesen, daß sie nicht die ausschließlichen Träger der antibakteriellen Immunität sein konnten, wie denn auch andererseits bakteriolytisch wirksame Sera in der Therapie versagten (HERZ).

Neben dem Versuch, die Bakteriolysine in vivo zur Wertbemessung zu benutzen, hat man auch die Bakterienauflösung im Reagenzglase zum quantitativen Nachweis der bakteriolytischen Ambozeptoren herangezogen (LAUBENHEIMER, STERN & KORTE, HAHN). Die hierzu gebrauchten Methoden ergaben, abgesehen davon, daß sie sehr kompliziert waren, sehr ungleichmäßige Resultate. Eine brauchbare Prüfungsmethode ist das „Plattenverfahren" erst durch die Einführung der von M. NEISSER & WECHSBERG angegebenen Versuchsanordnung geworden. Ihre Methodik ist folgende:

Zu je $^1/_{5000}$ ccm einer eintägigen Bouillonkultur des betreffenden Bakteriums werden in sterilen Röhrchen fallende Dosen des bei 56° C inaktivierten Immunserums und gleiche Mengen aktiven Meerschweinchenserums (als Komplement) gegeben. Die Abmessungen müssen derart sein, daß in allen Röhrchen gleiche Mengen Flüssigkeit (z. B. 2,5 ccm) vorhanden sind. Die Verdünnungen und die Auffüllungen erfolgen mit 0,85-proz. NaCl-Lösung. Außerdem werden jedem Röhrchen 3 Tropfen Bouillon zugefügt, um dadurch ein ungestörtes Wachstum in den Kontrollproben zu gewährleisten. Umfangreiche Kontrollen sind stets notwendig, schon um die verwandten Sera usw. auf Sterilität zu prüfen. Die Proben werden während 3 Stunden bei 37° C gehalten und schließlich zu Agarplatten verarbeitet, indem mit gleichmäßigen Pipetten je 5 Tropfen zur Aussaat verwendet werden. Die Beurteilung der Platten geschieht stets nur vergleichs- und schätzungsweise, etwa nach folgendem Schema:

0	Keime,
vereinzelte	„
hunderte	„
tausende	„
∞	„

Zu beachten bleibt bei derartigen Bakterizidie-Versuchen in vitro einmal die Verwendung geeigneter Stämme (serum- [oder komplement-] feste Kulturen, die nach Beobachtungen von SCHLEMMER, NEUFELD und LINDEMANN z. B. bei Typhus gar nicht so selten vorkommen, sind nicht brauchbar); ferner ist bei Vergleichen die Benutzung desselben Komplements zu fordern. Auch die Menge der Einsaat spielt insofern eine Rolle, als kleine Dosen große Ausschläge geben. Auf Grund dieser Beobachtung verwandten NEUFELD & LINDEMANN minimale Mengen (bei Typhus $^1/_{40000}$ bis $^1/_{100000}$ Proz.) zur Aussaat und fanden dann Ausschläge bis zu Verdünnungen des Immunserums von $^1/_{1000000}$ bis $^1/_{100000000}$. Sehr häufig beobachtet man gerade bei den bakteriolytischen Reagenzglasversuchen mit kleinen Aussaaten eine auch sonst

nicht unbekannte Erscheinung, die darin besteht, daß hinsichtlich der Bakterienvernichtung mit größeren Serumdosen ein schlechterer Erfolg erzielt wird, als mit bestimmten mittleren Dosen. Als Erklärung für dieses Phänomen gilt die sog. „Komplementablenkung" durch die überschüssigen Ambozeptoren (Neisser-Wechsberg). Im allgemeinen ist die Brauchbarkeit des „Plattenverfahrens" als Wertbemessungsmethode nur eine beschränkte. Einmal tritt die Bakteriolyse in vitro auch nur bei bestimmten Bakterien auf, andererseits fehlt bisher der Nachweis, daß die Sera mit hohem bakteriolytischen Titer auch in der Praxis hochwirksam sind. Dazu kommt, daß — wie sich gezeigt hat — der in vitro und in vivo gefundene Titer bei einem Serum meist nicht parallel geht (Choleraserum, Neufeld & Hüne, Paratyphusserum, Töpfer & Jaffé u. a.). Dies spricht dafür, daß bei beiden Prozessen vielleicht zum Teil verschiedene Antikörper in Aktion treten, oder daß jedenfalls die bakteriolytischen Vorgänge sich in vitro und in vivo verschieden abspielen (Neufeld).

Das gleiche, was hier bezüglich der Bakteriolysine gesagt ist, gilt im großen und ganzen auch für die übrigen im Reagenzglas bzw. unter bestimmten Versuchsanordnungen im Tierkörper wirksamen Antikörper, von denen zunächst die Bakteriotropine (Opsonine) genannt seien. Auch diese Antikörper können nach unseren bisherigen Kenntnissen bei keinem Immunserum als die ausschließlichen Träger der Heil- und Schutzwirkung angesprochen werden, wenngleich bei bestimmten Seris (z. B. den von Neufeld und seinen Mitarbeitern studierten Pneumokokken-, Streptokokken- und Rotlaufsera) die phagocytäre Quote unter den Immunkörpern sichtlich eine Hauptrolle spielt. Bezüglich des Rotlaufserums hat Späth allerdings Einwände gegen die Bedeutung der Bakteriotropine erhoben, indem er darauf hinweist, daß einmal das verhältnismäßig stark bakteriotrope normale Pferdeserum keine nennenswerte Schutzwirkung entfalte und daß andererseits Rotlaufsera nach völliger „Erschöpfung" unter Verlust der Bakteriotropine nicht erheblich in ihrer Schutzwirkung abgeschwächt seien. Indessen wird man unter Umständen in Ermangelung sonstiger Methoden doch wohl zur Benutzung des Phagocytose-Versuches bei der Wertmessung dieser Sera schreiten dürfen. Beim Dysenterieserum scheint dagegen nach den Befunden von Bächer & Laub seine Verwendung zu Wertbemessungszwecken nicht statthaft.

Bei der Anstellung des Phagocytose-Versuches sind nun eine Reihe von Fehlerquellen möglich, auf die hier kurz hingewiesen werden soll. Wenn bei ihm auch die Mitwirkung des Komplements nicht erforderlich ist und damit gewisse Versuchskomplikationen wegfallen, so treten hierfür doch besonders durch die Verwendung der Leukocyten eine Reihe neuer Schwierigkeiten auf. Als Vergleichsobjekt hat auch hier ein Standardserum von bestimmtem Gehalt an Bakteriotropinen zu dienen, nachdem die Haltbarkeit der Tropine in diesem als erwiesen anzusehen ist. Bei jedem speziellen Fall ist außerdem vorher die Phagocytierbarkeit der betreffenden Bakterien genau zu ermitteln. Die Kulturen können sich hierin sehr verschieden verhalten und starke Schwankungen des Titers verursachen (Onaka). Die Reaktion kann speziell durch Spontanphagocytose sehr beeinflußt sein. Geeignete Stämme müssen nach Neufeld & Hüne:

1) innerhalb der Versuchszeit von $1^1/_2$—2 Stunden keine erhebliche Spontanphagocytose zeigen und

2) gut durch spezifisches Serum beeinflußt werden; ferner dürfen

3) sowohl die gefressenen wie auch die außerhalb der Zellen liegenden Kokken innerhalb der angegebenen Zeit keine stärkere Degeneration erleiden. — Diese Postulate werden nicht immer leicht zu erfüllen sein.

Ueber die Versuchstechnik nach NEUFELD siehe „Wertbemessung des Meningokokkenserums" (S. 1232).

Zu bemerken ist schließlich noch, daß bei der Wertbemessung mit Hilfe des Phagocytose-Versuches im gewissen Grade die Beurteilung des Befundes dem subjektiven Ermessen des Prüfenden überlassen ist und daß hier erst eine gewisse Uebung zu gleichmäßigem Urteil führt.

Außer dem NEUFELDschen Verfahren kann man auch die LEISHMANN-WRIGHTsche Methodik zur Wertbemessung der Heilsera heranziehen. Im allgemeinen gilt für die Opsonine dasselbe, was oben für die Bakteriotropine gesagt ist. Bei ihrem Nachweis geht man nach LEISHMANN-WRIGHT bekanntlich so vor, daß je ein Teil aktiven Serums (bzw. Serum und Komplement) mit einem Teil Bakterienemulsion und einem Teil Leukocyten (Blutsediment) in Kapillaren gemischt wird. Hier näher auf die Technik einzugehen, erübrigt sich, da in der Prüfungstechnik selbst die Opsonin-Bestimmung als Wertbemessungsmethode bisher keine größere Verbreitung gefunden hat.

Häufiger ist dagegen der Versuch gemacht worden, die BORDETschen Antikörper zu diesem Zwecke zu verwenden.

Bezüglich der Methodik sei auf die Wertbemessung des Meningokokkenserums nach KOLLE-WASSERMANN verwiesen (siehe Kapitel Meningokokkenserum S. 1232).

Auch für diese Antikörper gilt das oben allgemein Gesagte. Da es sich bei ihnen außerdem um Antieiweißkörper handelt, so dürfte ihre Bedeutung als Träger der Schutzwirkung ähnlich beurteilt werden können, wie die der Agglutinine und Präzipitine. Nachgewiesen ist übrigens durch zahlreiche Versuche (NEDRIGAILOFF: Rotlauf- und Streptokokkenserum; MORESCHI, NEUFELD & HÜNE: Typhusserum; HAENDEL: Choleraserum; KOLLE & HETSCH, JATTA & MAGGIORA, VAY, DAMPEROFF: Pestserum; SPAETH: Rotlaufserum; ONAKA: Meningokokkenserum usw.), daß sie weder mit den Bakteriolysinen noch mit den die Schutzwirkung sonst ausübenden Schutzkörpern (Bakteriotropine und andere antiinfektiös wirkende Körper) identisch sein können. Bei „Erschöpfungsversuchen" hat sich gezeigt, daß völlig erschöpfte Sera im Tierversuch noch wirksam waren. Man kann daher im allgemeinen den Gehalt an „komplementbindenden" Stoffen nicht zur Wertbemessung benutzen, höchstens in Ermangelung anderer Methoden sich ihres Nachweises bedienen, um festzustellen, ob das betreffende Immunserum von einem spezifisch längere Zeit vorbehandelten Tiere stammt. Dabei ließe sich voraussetzen, daß im allgemeinen bei längerer Dauer der Immunisierung zugleich mit dem BORDETschen Antikörper auch die anderen Schutzstoffe im Serum ansteigen. Daß dies durchaus nicht der Fall zu sein braucht, ist aber vielfach bewiesen und daher diese Methode wenig rationell.

Wir sehen demnach, daß weder den Bakteriolysinen noch den Bakteriotropinen (Opsoninen) und BORDETschen Antikörpern bei der Wertbemessung der Heilsera bisher eine ausschlaggebende Bedeutung zugesprochen werden kann.

Noch weniger ist dies für die Antiaggressine der Fall. Auf die Möglichkeit, ihren Nachweis als Wertbemessungsmethode zu benutzen, soll hier nicht näher eingegangen werden, zumal da es immer noch zweifelhaft erscheinen muß, ob es sich überhaupt bei den Bailschen „Aggressinen" um neue, bis dahin unbekannte Antigene mit besonderer Aktion handelt (siehe auch Wertbemessung des Rotlaufserums).

Was die „Anti-Endotoxine" betrifft, so hat schon R. Pfeiffer bei seinen ersten Immunisierungsversuchen nachgewiesen, daß mit Choleravibrionen aktiv immunisierte Tiere schließlich enorme Mengen Vibrionenendotoxine vertragen. Speziell sprechen aber die Versuche von Macfadyen, Besredka, Kraus u. a. dafür, daß mit Endotoxinen gewonnene Sera spezifisch anti-endotoxische Eigenschaften besitzen. R. Pfeffer & Bessau haben den Mechanismus der Endotoxin-Entgiftung genauer studiert und nachgewiesen, daß es sich hierbei nicht um eine Neutralisation durch ein Antitoxin handelt, bei dem das „Gesetz der konstanten Proportionen" gilt, sondern daß bei der Entgiftung ein fermentativer Abbau des Endotoxins zu atoxischen Substanzen erfolgt. An diesem Abbauprozeß, der wahrscheinlich ein sehr komplizierter Vorgang ist, beteiligt sich nicht nur der spezifische Antikörper, sondern auch eine Komponente des (vergifteten) Organismus, die wahrscheinlich mit dem Komplement identisch ist. Das erste Stadium des Abbaus ist nach R. Pfeiffer & Bessau die mikroskopisch nachweisbare Bakteriolyse; beide, Bakteriolyse und Endotoxinverbindung, sind Wirkungen desselben Agens. Nach diesen Autoren kann z. B. bei der Serumbehandlung des Typhus von einer echten antitoxischen Therapie nicht die Rede sein, vielmehr bezeichnen sie als das Ziel die Gewinnung möglichst wirksamer bakteriolytischer Sera.

Ob es möglich sein wird, die Wertbemessung anti-endotoxisch wirkender Sera z. B. des Typhusserums allein mit Hilfe der Auslösung ihrer bakteriolytischen bzw. antiendotoxischen Wirksamkeit durchzuführen, muß indessen vorläufig noch dahingestellt bleiben (s. oben).

Wenn wir also zu dem Schlusse gelangen, daß uns bisher bei den „antibakteriellen" (antiinfektiösen [Kolle]) Seris keine Antikörper bekannt sind, deren alleinige „Bestimmung" — ähnlich wie die der Antitoxine bei antitoxischem Serum — genügt, um ihren Wirkungswert zu bemessen, so müssen wir noch kurz die Ansicht von Ungermann & Kandiba erwähnen, nach der die mit zahlreichen antiinfektiösen Seris beobachteten Mißerfolge nicht auf der Art der Antikörper, sondern auf bisher nicht überwundenen, durch die qualitativen und Verteilungsverhältnisse gegebenen Schwierigkeiten beruht. Sollte es gelingen, durch deren Beseitigung bessere serumtherapeutische Erfolge zu erzielen, so wird damit auch der Prüfungstechnik der Weg gewiesen sein. — Aus den Erfahrungen der Praxis wissen wir nun, daß es doch eine Reihe von antiinfektiösen Seris gibt, die trotz schwankendem Gehalt an dem einen oder anderen Immunkörper sich praktisch bewähren und sich im Tierversuch genau quantitativ bewerten lassen, und zwar dann, wenn man auf die Messung bestimmter Antikörper verzichtet und der Wertbemessung die Schutzimpfung mit Serum gegen eine gleichzeitige oder nachfolgende Allgemeininfektion mit lebenden Infektionserregern zu-

grunde legt. Es ist zur Erklärung dieser Tatsache wohl anzunehmen, daß bei der (nicht lokal beschränkten) Serumwirkung im Tierkörper außer den oben angeführten Antikörpern noch eine Reihe anderer (bisher nicht nachweisbarer oder uns unbekannter) Stoffe in Aktion treten. Inwieweit diese mit Antifermenten, Antiendotoxinen, Antiaggressinen oder anderen Körpern des Serums identisch sind, soll hier nicht näher geprüft werden. (Man kann, wie dies Neufeld & Kandiba beim Rotlaufserum gezeigt haben, den negativen Befund an bekannten Antikörpern nicht als Beweis für das Vorhandensein irgendeines anderen (nicht nachweisbaren) Schutzkörpers ansehen. Die von verschiedener Seite (Kolle, Bordet) betonte Tatsache, daß mit lebenden Erregern gewonnene Heilsera günstiger wirken, kann man — ohne Annahme besonderer antiaggressiver oder antiinfektiöser Eigenschaften — damit erklären, daß zur Herstellung wirksamer Sera — worauf besonders R. Pfeiffer hingewiesen hat — möglichst wenig geschädigte Antigene erforderlich sind.) Annehmen darf man ferner, daß bei einem wirksamen Serum im Tierversuch annähernd die gleichen Faktoren in ihrer Gesamtheit in Aktion treten, die auch bei Spontaninfektionen (bei Mensch und Tier) wirksam sind. Besonders berechtigt muß eine derartige Annahme erscheinen, wenn die Verhältnisse des Prüfungsversuchs eine Versuchsanordnung hinsichtlich Infektion und Serumapplikation gestatten, die den natürlichen Verhältnissen entspricht. So werden z. B. bei der Wertbemessung des Pestserums an der Ratte sich fast die gleichen Bedingungen experimentell herstellen lassen, wie in der Wirklichkeit bei Spontaninfektionen. Aber auch dann wird der Tierversuch (und schließlich auch jede andere quantitativ genau arbeitende Methode) mit der Zeit brauchbare Resultate erwarten lassen, wenn es sich um ein in der Praxis wirksames Immunserum handelt, wie denn überhaupt der Wert eines Serums nur nach den praktischen Erfolgen beurteilt werden kann. Ist in diesem Falle irgendeine Wertbemessungsmethode gefunden, wobei wir in erster Linie stets an den Tierversuch denken, so wird sich im Laufe der Zeit herausstellen, ob der im Prüfungsversuch ermittelte Gehalt an spezifischen Immunkörpern mit dem praktischen Heilwert des Serums parallel geht. Ebenso wird man Sera, deren theoretisch angenommene Wirksamkeit bis dahin noch nicht mit Sicherheit erwiesen ist oder doch erst in der Praxis erprobt werden soll, zu einer Wertbemessung zulassen („provisorisch"), sobald eine Wertbemessungsmethode vorliegt, die wenigstens im Laboratorium ihren Gehalt an Schutzkörpern, am besten im Tierversuch, fest bestimmen läßt.

Wir müssen nun noch auf einige Schwierigkeiten hinweisen, welche sich theoretisch und praktisch der Wertbemessung im Tierversuch entgegenstellen können. Ein großer Nachteil des „Schutzversuches" beruht z. B. schon darin, daß nur von einer beschränkten Anzahl der menschlichen Infektionskrankheiten die Infektion auf Tiere übertragbar ist.

Da wir, ohne auf die verschiedenen Möglichkeiten der Antikörperwirkung näher einzugehen, mit Ehrlich annehmen, daß bei der Schutzwirkung im Tierkörper die in erster Linie wirksamen Antikörper Ambozeptortypus haben, so wird der Erfolg der Schutzwirkung im Tierkörper von dem mehr oder weniger guten Zusammenwirken beider Komponenten, des Ambozeptors und des Komplementes

abhängen. Nun wissen wir, daß hier Störungen von beiden Seiten vorkommen können. Bezüglich des Komplementes fand Wechsberg z. B., daß der durch die Immunisierung von Tauben mit Vibrio Metschnikoff gewonnene Ambozeptor zwar mit Taubenserum komplettiert wird, dagegen nicht der durch Immunisierung von Kaninchen erhaltene. Eine ähnliche Beobachtung machten Kolle und Otto. Ein bei Ratten und Mäusen hochwirksames, vom Pferde gewonnenes Pestserum versagte beim Meerschweinchen, dagegen war bei dieser Tierart das Serum immuner Meerschweinchen wirksam, trotzdem es bei Ratten und Mäusen keine nennenswerten schützenden Eigenschaften entfaltete.

Andererseits werden sich auch gewisse Störungen im Tierversuch von dem Immunkörper (Ambozeptor) herleiten lassen. Wir kennen einmal noch zu wenig die quantitativen Beziehungen zwischen den Schutzstoffen und den Infektionserregern im Tierkörper. Wie an anderer Stelle (siehe Wertbemessung des polyvalenten Schweineseucheserums nach Ostertag & Wassermann) näher ausgeführt ist, spielt es unter Umständen auch eine Rolle, ob ein Serum „polyvalent" wirksam sein muß. Eine solche Polyvalenz wird erforderlich, wenn bei einer Infektionskrankheit — wie dies bei der Kälberruhr nach Jensen und Joest*) und bei der Schweineseuche nach den oben genannten Autoren der Fall ist — die Bakterienstämme in ihrem Rezeptorenapparat zwar bestimmte dominante Reseptoren besitzen, die einzelnen Stämme aber Partialambozeptoren aufweisen, die stark voneinander abweichen. In diesem Falle wird es notwendig, sogenannte „multipartiale" Sera zu gewinnen, d. h. Immunserum durch Vorbehandlung mit möglichst vielen untereinander differenten Stämmen derselben Bakterienart zu erzeugen. Das resultierende „multipartiale" Serum setzt sich dann aus einer weit größeren Anzahl verschiedener Partialteile zusammen, entsprechend den individuell verschiedenen Nebenrezeptoren, als ein nur mit einem Stamm gewonnenens „monovalentes" Serum, das seinerseits durch den hohen Gehalt an wenigen Partialambozeptoren ausgezeichnet sein kann, aber in bezug auf die Zahl der verschiedenen Partialambozeptoren sehr wenig breit ist. Ein solch monovalentes Serum wird nach den Anschauungen von Ostertag & Wassermann, wenn es zufällig einen homologen Stamm trifft, bereits in kleineren Dosen wirken, als ein multipartiales. Dieses letztere wird den einzelnen Stamm erst in höheren Konzentrationen beeinflussen, dafür aber in den verschiedensten Fällen seine schützende Wirkung entfalten. Das für die Prüfung solcher „multipartialen" Sera notwendige Wertbemessungsverfahren hat diesem Umstande durch Auswertung gegen eine bestimmte Infektion mit verschiedenen Bakterienstämmen Rechnung zu tragen, wie dies näher beim Kapitel „Wertbemessung des Schweineseuchenserums" ausgeführt ist.

Eine andere, praktische Schwierigkeit bei der Prüfung der antibakteriellen Sera im Tierversuch bedeutet die Verwendung lebender Kulturen. Abgesehen von der Art der Infektion und der Serumapplikation ist die richtige Wahl der Infektionsdosis vielfach von größter Bedeutung. Es hat sich gezeigt, daß das Gesetz der Multipla

---

*) Siehe Hindersson: Mitteilungen aus dem Kgl. Veterinär- usw. Serumlaboratorium in Kopenhagen, Heft XX.

hier keine Gültigkeit hat. Eine bestimmte Serumdosis kann gegen die millionenfach tödliche Dosis schützen, während Bruchteile bereits bei der 10-fach tödlichen Dosis versagen. Es bestehen dagegen, wie NEUFELD & UNGERMANN gezeigt haben, häufig sehr enge Relationen („Schwellenwerte") zwischen schützender Serummenge und Körpergewicht, die genau berücksichtigt werden müssen (siehe Wertbemessung des Pneumokokkenserums, S. 1222).

Störend wirkt ferner beim Prüfungsversuch gegen die Infektion mit lebenden Erregern oft die schwankende Virulenz der Kulturen. Selbst wenn man sorgfältig bemüht ist, durch regelmäßige Ueberimpfung und durch Tierpassagen eine möglichst gleichmäßige Virulenz der Bakterienstämme zu erzielen, so wird man doch immer wieder auf große Schwankungen stoßen. Bei den amtlichen Prüfungen im Frankfurter Institut hat sich dabei die sehr wichtige Tatsache ergeben, daß eine Prüfungskultur, ohne an ihrer pathogenen Wirkung zu verlieren, in ihrer Resistenz gegenüber dem Schutzserum nachlassen kann. Während z. B. die Kontrolltiere nach wie vor prompt durch $^1/_{100}$ ccm der Bacillentestkultur getötet wurden, schützt nicht nur 0,01 ccm Standardserum gegen diese Infektionsdosis, sondern plötzlich schon 0,001 ccm Serum, eine Serummenge, welche ursprünglich wirkungslos war. Die Resistenz der Kultur gegen das Immunserum hat sich also geändert und diese Aenderung der Resistenz erwies sich als ein viel feineres Reagens auf die beginnende Virulenzabschwächung der Prüfungskultur als der Termin des Todeseintritts nach einer bestimmten Infektion. Die aus dieser Tatsache entstehenden Schwierigkeiten lassen sich nun aber leicht umgehen, wenn zur Serumprüfung der Vergleich mit einem Standardserum benutzt wird (P. EHRLICH). Es müssen dazu zwei Versuchsreihen angestellt werden; die erste mit dem Standardserum, sie gibt an, welche Serumdosis gegen die vorliegende Infektion noch schützt, die zweite mit dem zu prüfenden Serum, sie gestattet im Vergleich mit der ersten einen genauen Rückschluß über den Wert des betreffenden Serums.

Näheres über die einzelnen Prüfungsverfahren ist aus dem speziellen Teil ersichtlich. Trotz der oft nicht unerheblichen Schwierigkeiten ist es doch gelungen, für eine Reihe antibakterieller Sera sicher arbeitende Wertbemessungsmethoden auszuarbeiten. In der Hauptsache handelt es sich dabei um Infektionskrankheiten, deren Erreger beim Prüfungstier eine Allgemeininfektion (ohne starke Toxinwirkung hervorrufen. —

Schließlich ist noch zu bemerken, daß auch Heilsera gegen Infektionskrankheiten mit noch unbekannten Erregern sehr wohl einer Wertbemessung unterzogen werden können. Zu empfehlen ist auch hier der Tierversuch. Man mischt z. B. infektiöses Material vom kranken Tiere (Lymphe, Blut) mit fallenden Dosen Serum und injiziert das Gemisch geeigneten Prüfungstieren, deren Auffindung, wie sich dies bei der Maul- und Klauenseuche gezeigt hat (LÖFFLER), nicht immer ganz leicht ist. Man hat auch hier die Reagenzglasmethoden heranzuziehen versucht. Abgesehen davon, daß diese bei einzelnen Seris (Komplementbindung beim Lyssaserum, Poliomyelitisserum u. a.) versagen, müssen auch bei diesen Seris theoretisch die gleichen Bedenken gegen alle Wertbemessungsmethoden, welche vom Tierversuch absehen, erhoben werden, wie gegen die gleichen Prüfungsmethoden bei den antibakteriellen Seris.

Wichtig ist bei der Prüfung mancher dieser Sera die vorherige Mischung des Serums mit dem Virus in vitro (z. B. beim rabiziden Serum).

Von den Seris gegen Seuchen mit „unbekannten" Erregern, welche teils in der Praxis Verbreitung gefunden haben, teils große theoretische Bedeutung besitzen, seien genannt:

das Rinderpestserum (Kolle & Turner),
das Serum gegen Maul- und Klauenseuche (Löffler),
das Schafpockenserum (Borrel),
das rabizide Serum (Babes, Tizzoni, Kraus) und
das Schweinepestserum (Dorset, Uhlenhuth).

Ein Teil von ihnen wird hauptsächlich zur „kombinierten Immunisierung" benutzt.

Von den Schwierigkeiten, die sich bei der Wertbemessung solcher Sera mit unbekannten (filtrierbaren) Erregern im Tierversuch entgegenstellen können, seien hier nur die hervorgehoben, welche sich aus der Art des Infektionserregers ergeben. Da es sich um ein „ultravisibles" Virus handelt, so ist naturgemäß weder über die Menge noch über die Virulenz desselben im einzelnen Falle eine völlige Orientierung möglich. Diese Schwierigkeit hat Uhlenhuth dadurch umgangen, daß er z. B. für die Auswertung seines Schweinepestserums den Prüfungsversuch „im Seuchenstall" einführte. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß ein derartiger, verhältnismäßig leicht einzurichtender Seuchenstall seine Virulenz in annähernd gleicher Weise behält. Die unbehandelten Tiere in einem solchen Stalle erkrankten regelmäßig und verendeten in 4—6 Wochen, die mit Immunserum behandelten Tiere müssen (mindestens 4—6 Wochen) vollkommen gesund bleiben. Sera, welche bei Ferkeln von 10 kg in der Dosis von 10—20 ccm diesen Schutz verleihen (während die Kontrollen eingehen), besitzen nach Uhlenhuth genügend praktische Wirksamkeit.

B. Spezieller Teil.

I. Die Wertbestimmung der rein antitoxischen Sera.

Als solche sind anzusehen das Diphtherieheilserum, das Tetanusantitoxin, das Botulismus-, Schlangengift- und Rauschbrandantitoxin sowie das Anti-Abrin, -Crotin und -Ricin und vielleicht auch das Heufieberantitoxin.

Da nach allgemeiner Ansicht allein die Antitoxine die Träger der Serumwirkung sind, so ist zur Bestimmung des Wirkungswertes eines antitoxischen Serums nur nötig, seinen Gehalt an spezifischen Antitoxinen zu messen. Dazu vermischte v. Behring anfangs das (Diphtherie-)Gift, und zwar in der einfach tödlichen Minimaldosis, mit dem (Diphtherie-)Antitoxin und brachte das Gemisch Meerschweinchen subkutan bei. Jedoch schon v. Behring und Boer betonten, daß für die vollständige Wertbemessung eines Serums vier Versuchsreihen anzustellen wären, die folgendes berücksichtigten:

1) den Immunisierungswert gegenüber einer Infektion,
2) den Heilwert gegenüber einer Infektion,
3) den Immunisierungswert gegenüber einer Intoxikation,
4) den Heilwert gegenüber einer Intoxikation.

Auf Grund seiner Untersuchungen konnte nun v. Behring den Satz aufstellen, daß ein unveränderliches Verhältnis zwischen diesen vier Werten besteht, so zwar, daß wenn man einen derselben genau kennt, infolge des bestehenden Parallelismus auf die anderen drei Rückschlüsse gestattet sind. Demgegenüber behauptete Roux, daß

diese Beziehungen zwischen dem antitoxischen Wert eines Serums einerseits und dem präventiven und kurativen Wert desselben andererseits in dem genannten Maße nicht beständen, sondern vielmehr bisweilen hochwertige Sera weit geringere heilende und schützende Eigenschaften besäßen als geringwertige. Zur Klärung dieser Fragen stellte Marx mit Toxin und Antitoxin verschiedenster Stärke und wechselnder Herkunft umfassende Untersuchungen folgender Art an:

1) Heilversuche an Meerschweinchen: Gift subkutan, 3 Stunden später das Serum intraperitoneal;

2) Immunisierungsversuche an Meerschweinchen: intraperitoneale Einverleibung des Serums und nach 6 Stunden Subkutaninjektion des Toxins;

3) Heilversuche an Kaninchen: Gift und — nach verschiedenen Zeiten — Antitoxin intravenös.

4) Immunisierungsversuche an Kaninchen: intravenöse Injektion des Antitoxins und unmittelbar darauf des Toxins.

Dabei zeigte sich, daß die toxinneutralisierende Kraft eines Diphtherieheilserums, d. h. der Gehalt desselben an Antitoxineinheiten und die immunisierende und heilende Wirkung drei Faktoren sind, die in engster Beziehung stehen, und zwar so, daß der Immunisierungs- und Heilwert eines Serums dem Gehalt an Immunitätseinheiten direkt proportional ist. War man also hiernach berechtigt, die Wertbemessung der antitoxischen Sera allein durch Feststellung ihres Gehaltes an Immunitätseinheiten vorzunehmen, so schienen dem wieder die Ergebnisse Cruveilhiers zu widersprechen, der nach einer Reihe ähnlicher Versuche, jedoch unter Verwendung lebender Diphtheriekulturen, den Anschauungen Roux' entsprechend zu einem wesentlich anderen Resultat kam, nämlich daß der heilende Effekt eines Serums nicht ausschließlich von dessen Gehalt an Antitoxineinheiten abhängig sei und daß daher die übliche Titrationsmethode kein exaktes Maß für die Brauchbarkeit und Leistungsfähigkeit eines Serums sei. Wenn also für ein Serum ein hoher Antitoxingehalt auch erwünscht ist, so soll dies keineswegs die Hauptsache sein, vielmehr der Haupteffekt anderen im Serum wirksamen Stoffen zukommen.

Dementsprechend vollzieht sich in Frankreich die Wertbemessung des Diptherieheilserums (s. u.) auch so, daß außer der Schutzkraft stets die Heilkraft festgestellt wird.

Die Ergebnisse Cruveilhiers wurden nun bald arg erschüttert durch die Versuche von Steinhardt & Banzhaf, die, mit der gleichen Methodik wie der französische Autor arbeitend zu ganz entgegengesetzten Resultaten kamen, nämlich daß der Heilwert des Serums von dem Antitoxingehalt abhängig ist. Die Streitfrage kam aber bald wieder in Fluß, als Kraus & Schwoner im Jahre 1908 in ihrer Arbeit „Ueber Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieserums zu dessen Heilwert" ihre Untersuchungsergebnisse in folgenden Sätzen formulierten:

1) Zwischen Antitoxinmengen und Heilwert des Diphtherieserums bestehen keine fixen Beziehungen;

2) dem hochwertigen (300—600-fachen) Diphtherieserum kommt in der Regel geringere Heilwirkung zu als solchem, welches geringerwertig ist;

3) der Heilwert eines Serums i. e. Avidität scheint von der Zu- oder Abnahme der Antitoxinmenge während der Immunisierung unabhängig zu sein;

4) die Avidität der antitoxischen Sera ist eine prinzipielle Eigenschaft des Antitoxins und soll bei der Wertbemessung berücksichtigt werden;

5) die bisherige Wertbestimmung nach Ehrlich zeigt in ausgezeichneter Weise die Menge der Antitoxine an, berücksichtigt aber nicht den Heilwert.

In Uebereinstimmung mit Belfanti konnte nun Berghaus auf Grund seiner in drei Arbeiten niedergelegten Befunde in jüngster Zeit wieder die Sicherheit der Ehrlichschen Wertbemessungsmethode von neuem bestätigen. Berghaus, der seine Versuche zum Teil mit denselben Seris wie Kraus anstellte, verwendete nicht wie dieser die subkutane Methode der Gift- und Serumeinverleibung, sondern zunächst nach dem Vorgang von Morgenroth die intracardiale Gift- und Serumeinspritzung. Konnte er aus den ersten den alten Satz wieder bestätigen, „daß für die Heilwirkung nicht die Herkunft der Sera, noch ein anderes Moment, sondern nur ein Faktor in Betracht kommt, und zwar nur der Gehalt an Antitoxineinheiten“, so glaubte er aus seinen experimentellen Resultaten weiter die Folgerung ziehen zu dürfen, daß für die Prüfung der Frage der Aviditätsverhältnisse des Toxins und Antitoxins die Subkutanmethode, weil zu unzuverlässig, besser nicht in Anwendung gezogen wird. Da er fand, daß eine Stunde nach der Injektion derselben Giftmenge

bei der subkutanen Injektion	40,0 I.E.
bei der intraperitonealen Injektion	7,0 I.E.
bei der intracardialen Injektion	0,08 I.E.

zur Heilung nötig waren, so ergab sich daraus die bedeutsame Tatsache, daß die Heilwirkung des Serums bei direkter Einverleibung in die Blutbahn 500mal größer als bei der subkutanen und noch 80 bis 90mal größer als bei der intraperitonealen Injektion war.

Eine weitere Widerlegung fanden die Versuchsresultate von Kraus & Schwoner noch durch die entgegengesetzten Ergebnisse der diesbezüglichen, unter Kolles Leitung durchgeführten Untersuchungen Brüstleins. Dieser fand die hochwertigen Sera nämlich nicht nur nicht weniger wirksam als die geringwertigen, sondern es ergab sich ihm vielmehr eine absolut wie relativ stärkere Heilkraft der Hochwertsera im Vergleich zu entsprechenden Quantitäten niederwertiger Sera, da er bei ersteren mit absolut weniger Antitoxineinheiten als bei letzteren genau denselben Effekt erzielen konnte. (Unregelmäßigkeit infolge der angewandten Technik? Siehe Neufeld & Händel.)

Wenn nun auch Kraus & Schwoner in einer folgenden Gegenschrift entgegen den Feststellungen von Berghaus und Brüstlein daran festhalten, daß Heilwert und Antitoxingehalt nicht in direkter Proportionalität stehen und als Kriterium für den Ausfall der Versuche nicht so sehr die Art der Beibringung von Gift und Serum gelten lassen, als den zeitlichen Zwischenraum zwischen Toxin- und Antitoxininjektion, so wird man zurzeit unter Würdigung aller pro und contra doch noch die Ermittelung des Gehalts an Antitoxinen für die Wertbemessung der rein antitoxischen Sera insbesondere des Diphtherieserums für ausreichend zu erklären haben.

Und das um so mehr, als ganz neuerdings wieder NEUFELD & HÄNDEL bei ihren Versuchen über den Zusammenhang von Heilwert und Antitoxingehalt die Ergebnisse von KRAUS & SCHWONER nicht bestätigen konnten. Sie benutzten zu ihren Untersuchungen vier von KRAUS überlassene Sera, die einen Wertgehalt von 70 bzw. 95 bzw. 140 bzw. 310 I.E. in 1 ccm hatten. Wie sich als Versuchsresultat zeigte, ließ sich mit derselben Antitoxinmenge bei allen 4 Seris der gleiche Heileffekt erzielen.

Allerdings weisen NEUFELD & HÄNDEL, besonders auf Grund der Befunde von LINDEMANN (ferner desgleichen von BANDI, MENABUONI, TUNICLEFF, v. GRUBER und OHKUBO) bezüglich der phagocytären Wirkung nach der Simultanmethode erzeugter Diphtheriesera auf die auch von LINDEMANN betonte Notwendigkeit hin, eventuell auch die bakteriotrope Wirkung der Diphtheriesera zu prüfen. Da nun in neuerer Zeit auch Angaben von MARTIN, PREVOT & LOISEAU vorliegen, die eine anscheinend bessere Wirkung antibakterieller Diphtheriesera nicht unwahrscheinlich machen, so könnte im Falle anderweitiger Bestätigung dieser Angaben allerdings vielleicht einmal auch die Wertbemessung dieser Sera hinsichtlich ihres Gehaltes an Bakteriotropinen und Immunopsoninen für spätere Zeit in Frage kommen.

Die Ermittelung des Antitoxingehaltes bietet bei den rein antitoxischen Seris keine weiteren Schwierigkeiten, da wir durch die grundlegenden Arbeiten EHRLICHS und v. BEHRINGS sowohl die Konstitution der Gifte als auch die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin klar überschauen. Speziell EHRLICH konnte bei seinen Untersuchungen über die Beziehungen des Ricins zum Antiricin durch Einführung des Reagenzglasversuches zeigen, daß Gift und Gegengifte sich chemisch vereinigen, ohne daß vitale Kräfte dabei mitwirken und daß es sich bei dieser Bindung von Toxin-Antitoxin nicht um eine Zerstörung des ersteren handelt, sondern daß eine ganz neue und ungiftige Verbindung dabei entsteht. Spätere Untersuchungen von MORGENROTH, OTTO & SACHS machten die bereits von v. BEHRING aufgestellte Hypothese wahrscheinlich, daß man bei der Vereinigung Toxin-Antitoxin wohl auch mit katalytischen Einflüssen (in dem Subkutangewebe bzw. dem Serum selbst) zu rechnen hat. Neuerdings hat MENTZ VON KROGH die Frage der Bindung von Toxin-Antitoxin durch genaue quantitative Messungen mit physikalisch-chemischen Methoden studiert. Seine Resultate sind, daß die Bindung von Diphtherietoxin und -antitoxin in ihren ersten Stadien eine Adsorptionsbindung ist. Dabei führt die Adsorption des Toxins an und für sich, sei es an Antitoxin oder andere Stoffe, nicht zu einer Entgiftung des Toxins. Diese findet vielmehr erst nachträglich durch eine chemische Bindung statt, die spezifisch ist und beispielsweise für das Diphtherietoxin und Antitoxin bei Zimmertemperatur eine halbe Stunde in Anspruch nimmt. RUSZNYÁK hält die Toxine für Fermente und nimmt an, daß die Antitoxine spezifische Spaltungsprodukte sind, wodurch sämtliche Gesetzmäßigkeiten der Toxin-Antitoxinverbindungen eine einheitliche Erklärung fänden und die Erscheinungen der Antitoxinbildung und Spezifität einer chemischen Deutung zugänglich würden.

Nach M. ARTHUS & B. STAWSKA eignen sich die Schlangengifte und Gegengifte besonders gut zum Studium der Bindungsvorgänge

zwischen Toxin und Antitoxin. Sie konnten entgegen der Behauptung von Martin & Cherry, daß die Bindung Toxin-Antitoxin ein allmählich fortschreitender, ziemlich langsamer, an die diastatischen Reaktionen erinnernder Vorgang sei, zeigen, daß die neutralisierende Wirkung des Antitoxins auf das spezifische Toxin eine augenblickliche ist.

Zur Bestimmung der antitoxischen Wirkungskraft eines Serums, d. h. zur Messung seines Gehaltes an Antitoxinen bedarf man zunächst eines einheitlichen und stets konstanten Maßstabes. Hierzu dient die „Immunitätseinheit“ (Antitoxineinheit). Schon v. Behring hatte eine solche zur Messung verschiedener Antitoxinlösungen geeignete Maßeinheit in seinem „Tetanusnormalserum“ eingeführt („1 ccm Tetanusnormalserum sollte den zur Erreichung eines Heileffektes bei weißen Mäusen erforderlichen Mindestgehalt an Antitoxin enthalten“). Auch für das Diphtherieheilserum prägte er in ähnlicher Weise ein „Normalheilserum“ als Maßeinheit. Da jedoch infolge der Abhängigkeit des Heileffekts von vielen nicht erkennbaren Faktoren dieser Maßstab sich als nicht brauchbar erwies, wurden diese Begriffe weiter entwickelt von v. Behring und Ehrlich, der die Immunitäts- oder Antitoxineinheit als die in 1 ccm des Normalheilserums enthaltene eine Immunisierungseinheit bezeichnet; 0,1 ccm dieses Normalserums genügten zur Neutralisation von 1 ccm v. Behringschen „Normalgiftes“ (dessen 1 ccm genau 100 einfach tödliche Dosen darstellte).

Handelte es sich zunächst also um auf gewisse „Normal“begriffe zurückgeführte Maßeinheiten, so ist die *jetzt* in der Prüfungstechnik gebrauchte Immunitätseinheit eine *willkürliche* Größe und so entstanden, daß Ehrlich eine bestimmte (an sich beliebige) Menge Antitoxin als Einheit bezeichnete, welche von einem damals zur Verfügung stehenden Gift 100 Dos. let. so absättigte, daß nach Injektion dieses Gemisches auch nicht die geringste Spur von Krankheit (lokaler und allgemeiner Reaktion) eintrat. Als Träger der Maßeinheit dient das Antitoxin wegen der dazu erwiesenen Ungeeignetheit des labileren Toxins. Es galt also die Konstanz des Antitoxins auf das minutiöseste zu bewahren, was nur durch völligen Ausschluß aller schädigenden zersetzenden Faktoren als Wasser, Licht, Wärme und Sauerstoff geschehen konnte. Einmal verändert oder verloren, war der Maßstab unbrauchbar bzw. unersetzlich und die Grundbedingung einer exakten Wertbemessung der antitoxischen Heilsera vernichtet. Aehnlich wie also unsere internationale Längeneinheit, das Metermaß, in Paris unter den umfassendsten Vorsichtsmaßregeln aufbewahrt wird, so wird in Frankfurt im Kgl. Institut für experimentelle Therapie (als der amtlichen Prüfungsstelle) mit allen zu Gebote stehenden Mitteln für die absolute Unveränderlichkeit der Maßstäbe Sorge getragen. Diese Mittel sind an die Hand gegeben durch die von Ehrlich ausgearbeitete und in die Praxis eingeführte Methode der Serumkonservierung.

Die Konservierung der Standardsera.

Die Ehrlichsche Methode eignet sich sowohl zur Konservierung größerer wie auch allerkleinster Mengen trocknen Serums. Aber auch flüssige Präparate, die mit feinsten Pipetten oder Büretten in die Serumröhrchen abgefüllt werden, können konserviert werden. Vom

Tetanusserum des Frankfurter Instituts ist beispielsweise in jedem Vakuumröhrchen nur 0,006 g Serum enthalten. Stets dürfen nur völlig native Sera ohne jeden Zusatz verwendet werden. Ehrlich wandte ein trockenes Serum als Standard an, da die gewöhnlichen glyzerinhaltigen Antitoxinlösungen meistens eine Abschwächung erfahren. Rosenau hat für die Eintrocknung des Serums einen besonderen Apparat angegeben, wobei das in kleinen Mengen in eine Trockenröhre gesaugte Serum schnell mittels eines vorgetrockneten Luftstromes eingedampft wird. Auf diese Weise gelingt in 25 Stunden die Eindampfung von über 4 Liter Serum auf 405 g großer, goldfarbiger Schuppen. Zur Konservierung werden einzelne Dosen chemisch genau abgewogen in die Serumröhrchen gefüllt und gestaltet sich die weitere Konservierung nach Otto folgendermaßen: die Serumröhrchen *a* (s. Fig. 1) bilden den Teil eines Röhrensystems, zu

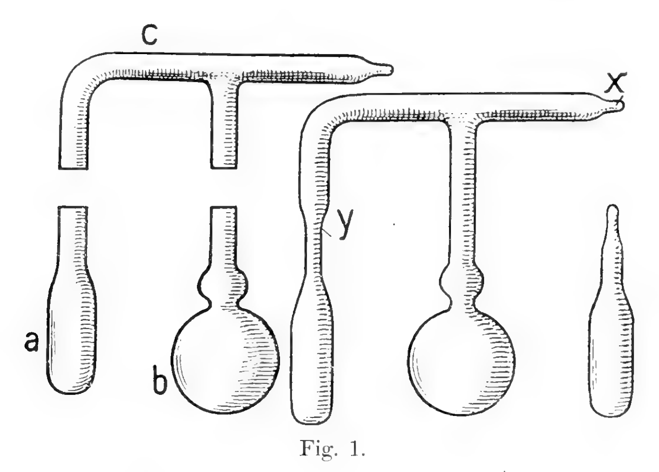


Fig. 1.

dem noch ein Kölbchen *b*, das zur Aufnahme von Phosphorsäureanhydrid dienen soll, und ein Verbindungsstück *c* gehört. Nachdem das trockene Serum eingefüllt ist, werden die einzelnen Stücke des Röhrensystems in der aus obiger Figur ersichtlichen Anordnung aneinander geschmolzen und zur weiteren vollständigen Evakuierung eine Anzahl solcher Apparate mit einer Quecksilber-Luftpumpe in Verbindung gebracht. Unter dem Einfluß des Vakuums wird nun das Wasser, welches bei der gewöhnlichen Exsikkatorvortrocknung noch bis zu 10 Proz. in den Trockenseris enthalten sein kann, schnell durch das Phosphorsäureanhydrid absorbiert und zugleich mit dem Sauerstoff entfernt. Nachdem das Röhrchen dann bei *x* abgeschmolzen ist, bleibt es noch längere Zeit unter dem Einfluß des Phosphorsäureanhydrids stehen, bis dieses sichtbar keine Feuchtigkeit mehr aufnimmt, was erkenntlich wird, wenn das durch Klopfen vorsichtig aufgeschüttelte Anhydrid unverändert bleibt. Alsdann wird der das Serum enthaltende Apparatteil bei *y* abgeschmolzen und das Serum befindet sich nunmehr unter Bedingungen, die für seine Konservierung vorzüglich geeignet es gestatten, daß es dunkel und kühl aufbewahrt jahrelang sich unverändert hält.

Rosenau verwendet zum gleichen Zwecke ein etwas anders gestaltetes Vakuumröhrchen (s. Fig. 2). Jedes besitzt einen Doppelhals a

und b bzw. a_1 und b_1. Der Hals b wird mit b_1 durch ein mit Watte gefülltes einseitig verengertes Verbindungsstück verbunden. Darauf wird Phosphorsäureanhydrid in den einen Tubus gefüllt und der Hals zugeschmolzen. Durch a wird in das andere Röhrchen eine bestimmte Quantität Trockenserum eingefüllt, der Hals mit einem Vakuumapparat verbunden und nach Erreichung des Vakuums abgeschmolzen. Danach Aufbewahrung wie oben.

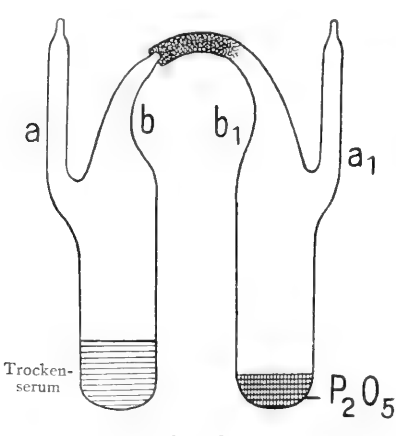


Fig. 2.

Kommt nun nach Verbrauch eines konservierten Standardserums die Neueinstellung eines solchen in Frage, so ist es natürlich das unbedingte Erfordernis, daß das neue Serum absolut genau auf das alte Serum eingestellt wird. Handelt es sich z. B. um die Einstellung eines neuen Diphtheriestandardserums, so wird eines der oben beschriebenen zugeschmolzenen evakuierten Serumröhrchen geöffnet und sein Inhalt in einer jeweils genau bestimmten Flüssigkeitsmenge gelöst. Mit dieser frischen Serumlösung wird nun zunächst der ungefähre Wert des Serums ermittelt, nachdem zuvor noch die Konstanz der Prüfungsdosis des verwendeten Testgiftes kontrolliert ist (vgl. Tab. 1 und 2).

Tabelle I.

Kontrolle der Testgiftprüfungsdosis.

Giftmenge in ccm	Altes Standardserum	Urstandard versucht am						Erläuterung
	4.XI.1902	4. XI.	7. XI.	11. XI.	14. XI.	18. XI.	21. XI.	
0,76	davon	davon	davon	davon	davon	davon	davon	Die Prüfungs L+-dosis des Giftes ist demnach = 0,78 ccm
0,77	"	"	"	"	"	† 4	"	
0,78	† 4	† 4	† 4	† 4	"	† 3	† 4	
0,79	† 3½	† 3½	† 3	† 4	† 4	† 3	† 3	

Tabelle 2.

Ungefähre Einstellung des neuen Standardserums mit 0,78 Gift.

Serumverdünnung auf ?-fach	Versuch									Erläuterung
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
12,5	—	davon	davon	davon	davon	davon	—	—	—	Unter Benutzung der gefundenen Prüfungsdosis ist das neue Serum 13,25-fach, event. aber noch 13,0- bzw. 13,5-fach
12,75	—	—	—	—	† 4½	"	davon	davon	† 5	
13,0	† 5	† 5	† 4	davon	† 4	† 4	"	"	† 4½	
13,25	—	—	—	—	† 3	† 3	† 5	† 4	† 4	
13,5	—	† 3	† 4	† 3	† 3	—	—	† 3	† 4	
13,75	—	—	—	—	—	—	—	—	† 3	
14,0	† 3	—	—	—	—	—	—	—	—	

Erst wenn dies beides geschehen, erfolgt die genaue Einstellung des neuen Serums. Dazu werden die betreffenden ausprobierten Serumverdünnungen gegen dieselben fallenden Dosen Toxin geprüft, mit denen vorher eine I.E. des alten Standardserums eingestellt war. Wie Tabelle 3 zeigt, ist auf diese Weise eine ganz präzise Ermittelung des Wertes eines antitoxischen Serums möglich.

Tabelle 3.
Genaue Einstellung des neuen Standardserums.

Giftmenge in ccm	am 12. XII. 02 als 13-fach	am 12. XII. 02 als 13,25-fach	am 15. II. 03 als 13,25-fach	am 15. II. 03 als 13,5-fach	Erläuterung
0,76	davon	davon	davon	—	Das neue Serum ist genau 13,25-fach
0,77	"	"	"	† 4	
0,78	"	† 4	† 4	† 4	
0,79	"	† 4	† 3	† 3	

Als Prüfungsgift könnte man natürlich jedes beliebige verwenden. Dabei wäre aber durch die sukzessiven Vergleichsreihen der Standardeinheit und andererseits beliebiger Verdünnungen des Probeserums mit steigenden Toxindosen ein recht großer Verbrauch an Versuchstieren unumgänglich. Man benutzt daher in der Praxis die Erfahrung, daß Gifte in ihren prüfungstechnischen Eigenschaften eine gewisse Zeit konstant bleiben. Beim Diphtheriegift ist dies einfach in der Konservierung in der gewöhnlichen Form (unter Toluol) möglich, sobald nur erst die Gifte „abgelagert" sind; beim Tetanustoxin ist dagegen eine Konservierung nur im trockenen Zustande möglich. Solche konstant bleibenden Gifte bezeichnet man als Standardtoxine. Mit diesen Standardgiften kann man in genauen Tierserien ein für alle Mal zwei entscheidende Giftdosen, die Ehrlichschen L_0 und L+-Dosis bestimmen. Unter der L_0-Dosis versteht man bekanntlich diejenige Toxinmenge, die von der betreffenden Antitoxindosis so abgesättigt wird, daß überhaupt keine Giftwirkung mehr zustande kommt. Wird dagegen die injizierte Toxindosis durch das beigemengte Antitoxin so verändert, daß von den in der Giftmenge enthaltenen zahlreichen tödlichen Toxindosen nur eine einzige Dosis letalis übrig bleibt, so resultiert die sogenannte L+-Dosis. Als Prüfungsdosis kann jede der beiden gelten.

Nach Festlegung der Testdosis gestaltet sich die Bestimmung des antitoxischen Wertes eines Serums folgendermaßen: Angenommen, es handelt sich um ein Diphtherieserum, von dem man glaubt, daß sein Wert zwischen 350 bis 500 I.E. beträgt, so kann man 1 ccm desselben mit 349 bzw. 499 ccm phys. Kochsalzlösung verdünnen und 1 ccm dieser Verdünnung gemischt mit der L_0- oder L+-Dosis des betreffenden Testgiftes je einem Meerschweinchen subkutan injizieren. Ist z. B. im ersteren Fall (Prüfung auf 350-fach mit L_0) das Tier ohne lokale Erscheinungen (d. h. am 4. Tage „glatt") geblieben, so ist der Wert des Serums mindestens 350 I.E. in 1 ccm. Ist in der gewählten Serumdosis weniger als 1 I.E. enthalten, d. h. das Serum nicht mindestens 350-fach, so muß eine Induration eintreten. Aehnlich verhält es sich bei der Prüfung mit der L+-Dosis, die jetzt in der Prüfungspraxis beim Diphtherieserum stets verwendet wird. Wird beispielsweise ein auszuwertendes Serum

mit der L+-Dosis gemischt, so sind vier Möglichkeiten vorhanden: 1) Das Tier bleibt glatt, d. h. das Serum ist höherwertig; 2) das Tier stirbt chronisch unter lokalen Krankheitserscheinungen oder kommt gerade noch mit dem Leben davon, d. h. das Serum hat etwas über den supponierten Wirt; 3) das Tier stirbt am 4. Tage, d. h. der Wert des Serums ist genau der zu ermittelnde oder 4) das Tier stirbt früher als am 4. Tag, d. h. das Serum ist geringwertiger, als man angenommen hat.

Im vorausgehenden sahen wir bereits, daß man außer den beiden konstanten Maßstäben Standardtoxin und -antitoxin noch eines Indikators bedarf, an dem man den Grad der erfolgten Neutralisierung von Gift und Gegengift ablesen kann.

Man bedient sich hierzu in der Praxis des Tierkörpers. Natürlich ist es nötig, für die einzelnen Toxine Species von ganz gleichmäßiger Empfänglichkeit bzw. Resistenz herauszufinden. Für unsere wichtigsten antitoxischen Sera ist diese Voraussetzung in ganz besonderem Maße erfüllt, da wir im Meerschweinchen für das Diphtheriegift und in der Maus (bzw. dem Kaninchen) für das Tetanusgift Tiere von hoher gleichmäßiger Empfänglichkeit besitzen. Bei anderen Giften ist das absolut nicht der Fall. So finden sich z. B. gegenüber dem Crotin bei den Tieren alle möglichen Differenzen insofern, als das eine Tier unempfindlich und das andere hochempfindlich ist. So kann ein Gemisch von Crotin und Anticrotin, das nicht vollkommen gesättigt ist, trotzdem bei unempfindlichen Tieren als gesättigt erscheinen.

Außer des Tierkörpers kann man sich aber, besonders im wissenschaftlichen Experiment, auch des Versuchs in vitro als Indikator bedienen. Bei diesen sogenannten „Heilversuchen im Reagenzglas“ (v. Wassermann) ermessen wir den Wert eines Antitoxins aus seinem Neutralisationsvermögen des bereits an rote Blutkörperchen gebundenen Toxins, das trotz dieser Bindung durch ein wirksames spezifisches Antitoxin den Blutkörperchen auch wieder entzogen werden kann, allerdings nur bis zu einer Grenze, wo dies dann nicht mehr möglich ist.

Sind nun die auseinandergesetzten Vorbedingungen für die Wertbestimmung eines antitoxischen Serums erfüllt, so ist dessen genaue quantitative Wertmessung, exaktes Arbeiten des Untersuchers als selbstverständlich vorausgesetzt, nur noch abhängig von der Benutzung geeigneter, peinlich genauer Meßapparate, mit denen selbst die kleinsten Flüssigkeitsmengen auch absolut scharf abgeteilt werden können. Besondere Sorgfalt empfiehlt sich bei der Beschaffung der Pipetten, die auf Inhalt geeicht sind und bei jeder Mischung wiederholt mit der Mischflüssigkeit ausgespült werden. Am besten hält man sich ganze Sätze dieser „Voll- oder Feinpipetten“ vorrätig, die auf $^1/_{10}$ geeicht eine Kalibrierung von stets nur 1 bis $1^1/_2$ ccm aufweisen, wodurch ihre Größe immer auf ein relativ kleines Maß beschränkt werden kann.

Die Mischungen von Gift + Serum nimmt man entweder nach Rosenau in der Spritze selbst vor, wobei man sich natürlich eine große Zahl gleichmäßiger Spritzen vorrätig halten muß, oder aber in kleinen Fläschchen, die wegen der Lichteinwirkung zweckmäßig aus dunklem Glase bestehen. Aus diesen Fläschchen entnimmt man bei kleineren Mengen, z. B. der Tetanusprüfung, mittels der graduierten Injektionsspritzen das zu injizierende Quantum, bei größeren Mengen Flüssigkeit, z. B. bei der Diphtherieserumprüfung, gießt

man das Gemisch zur Injektion in die geöffnete Kochsche Spritze und spült das Fläschchen sorgfältig mit wenig Kochsalzlösung nach. Eine selbstverständliche Voraussetzung für ein sachgemäßes Arbeiten ist natürlich die absolute Sterilität aller Lösungsmittel, Gefäße und Instrumente.

Von den antitoxischen Seris ist, wie schon eingangs erwähnt wurde, das Diphtherieheilserum und das Tetanusantitoxin in Deutschland der staatlichen Kontrolle unterstellt, und zwar ist die Prüfung eine „definitive und obligatorische“, d. h. alles zum Verkauf gelangende Serum wird staatlich geprüft. Der Verkauf findet nur in Apotheken statt. Die amtliche Prüfung beider Heilsera findet auf der prüfungstechnischen Abteilung des Kgl. Instituts für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. statt. Beim Diphtherieheilserum wird sie bestimmungsgemäß stets von zwei Institutsmitgliedern getrennt ausgeführt. Stimmen die Prüfungsergebnisse beider Beamten nicht überein, so muß die Prüfung von beiden wiederholt werden. Bei nochmaliger Differenz ist die Untersuchung in Gegenwart des Direktors des Instituts zu wiederholen. Die Prüfung des Tetanusantitoxins wird von einem Mitglied ausgeführt.

Bei allen staatlich kontrollierten Seris in Deutschland geschieht nun außer der Feststellung des Wirkungswertes noch eine Prüfung auf Unschädlichkeit des Serums. Jedes in der Humanmedizin verwendete Serum muß zunächst bei aërober und anaërober Züchtung unbedingt steril sein. Ferner ist jedem Serum bestimmungsgemäß ein Antiseptikum, Karbol oder Trikresol, zugesetzt, dessen Gehalt 0,5 Proz. nicht übersteigen soll. Endlich wird der Eiweißgehalt bestimmt. (Näheres siehe oben S. 1176.)

Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums erfolgt nach der von Ehrlich eingeführten Wertbemessungsmethode des Antitoxingehalts des Serums. Das Verfahren ist kurz folgendes: Man bestimmt die L+-Dosis (s. S. 1193); mit dieser als Testdosis mischt man verschiedene Mengen Serums und findet diejenige, die eben den Tod verhindert. Gehört dazu z. B. $^1/_{500}$ ccm Serum, so nennt man dieses Heilserum 500-fach: es enthält in jedem Kubikzentimeter 500 I.E. Eigentlich müßte man ja die Serummenge feststellen, die mit der L+-Dosis gemischt den Tod des Versuchstieres am 4. (bis 5.) Tage eintreten läßt, die also in ihrer Wirkung genau 1 I.E. entspricht. Davon hat man aber aus prüfungstechnischen Gründen Abstand genommen, da es für die Beurteilung vorteilhafter schien, wenn das Tier am Leben bleibt.

Die jetzige sicher arbeitende Methode ist erst das Resultat langwieriger mühsamer Versuche. Ursprünglich ging man bei der Wertbemessung des Diphtherieheilserums in der Weise vor, daß man die Versuchstiere mit der sicheren tödlichen Dosis einer virulenten Kultur infizierte und ihnen dann fallende Mengen Heilserum injizierte, um derart die Dosis zu ermitteln, welche genügte, um das Tier vor dem Tode zu schützen. Da jedoch die Infektion mit lebender virulenter Kultur, wie sich bald herausstellte, sehr schwankende Resultate gab, so mußte man diese Methode, den „Heilwert“ des Serums zu bestimmen, verlassen. Auch die Prüfung des „Immunisierungswertes“ gegen die nachfolgende Infektion erwies sich nicht als sicherer. Einen großen Fortschritt bedeutete das von

v. Behring & Knorr im Jahre 1893 angegebene Verfahren, die Infektion durch die Intoxikation zu ersetzen, wie dies Ehrlich bereits bei seinen Untersuchungen über die Ricinimmunität getan hatte. Die Grundlage für die jetzige Prüfungstechnik des Diphtherieserums wurde gelegt durch die von Ehrlich, Kossel & v. Wassermann ausgearbeitete Giftserummischungsmethode in vitro. Der Vorzug dieser Methode, bei der mit der 10-fach tödlichen Giftdosis gearbeitet wurde, in der Vorstellung, daß das Toxin und das Antitoxin eine chemische Verbindung eingehen, gegenüber der früheren, bestand darin, daß Gift + Serum im Gemisch injiziert wurden, wodurch eine stets gleichmäßige Einwirkung beider Körper aufeinander innerhalb des Tierkörpers gewährleistet wurde. Zur 10-fachen Dosis letalis wurden deshalb im Reagenzglas fallende Dosen des zu prüfenden Serums zugesetzt. Sämtliche Gemische wurden dann durch Zusatz von Kochsalzlösung auf 4 ccm aufgefüllt und Meerschweinchen von 250 g subkutan injiziert. Wenn nun z. B. die Testgiftdosis durch $^1/_{10}$ ccm Serum neutralisiert wurde, so enthielt das Serum in 1 ccm genau 1 I.E.: man hatte ein einfaches Serum. Genügte zur Neutralisierung bereits 0,001 ccm, so war das Serum 100-fach, d. h. es enthielt in 1 ccm 100 I.E. Die Neutralisation wurde als genügend angesehen, wenn das Giftserumgemisch nur eine unbedeutende Reaktion hervorrief, die bis zum 4. Tage rückgängig geworden war (L_0-Wert). Diese Methode fand in vielen Laboratorien Anwendung. In Paris jedoch bediente man sich eines anderen, von Roux, Martin & Chaillou ausgearbeiteten Verfahrens, wobei das Serum 1) auf seine Schutzkraft (pouvoir préventif) und 2) auf seine Heilkraft (pouvoir curatif) geprüft wird. Man bezeichnet dort die Schutzkraft eines Serums mit 50000, wenn $^1/_{100}$ ccm Serum ein Meerschweinchen von 500 g gegen die ein Kontrolltier von dem gleichen Gewicht in 30 bis 40 Stunden tötende, 12 Stunden später injizierte Kultur- oder Giftdosis schützt. Es wird also die Schutzkraft des Serums bemessen durch die Beziehung zwischen dem Gewicht des Tieres und der ver werteten Serummenge. Andererseits bewertet man die Heilkraft des Serums, indem einem Meerschweinchen die für Kontrolltiere in 36 bis 40 Stunden letale Dosis und 6 Stunden später eine bestimmte Serummenge injiziert wird. Die Meerschweinchen, welche am 6. Tage leben, werden als geheilt betrachtet und ein Serum würde beispielsweise 1000-fach sein, wenn 0,05 ein Meerschweinchen von 500 g unter diesen Bedingungen zu retten vermögen. Madsen hat die Ehrlichsche und die französische Methode in vergleichenden Versuchen geprüft. Er sagt darüber, daß unter beiden Methoden der Ehrlichschen unbedingt der Vorzug gebührt, denn sie mißt Differenzen von 5 bis 10 Proz., ist schneller (gibt mit Wahrscheinlichkeit das Resultat am 2., mit Sicherheit am 4. Tage), billiger (es ist leichter und billiger Meerschweinchen von 250 g als solche von 500 g zu beschaffen) und bequemer, da die Einspritzung in einem Akte, statt wie bei dem von Roux empfohlenen Verfahren in zwei Akten unternommen wird. Zurzeit wird im Pasteurschen Institut übrigens auch die Ehrlichsche Wertbestimmungsmethode angewendet (Levaditi).

Trotz der geschilderten Ueberlegenheit zeigte sich jedoch die Ehrlichsche Meßmethode nicht als genügend, so genaue Resultate sie in geübten Händen auch zeitigte. Ehrlichs weitere Untersuchungen, deren Ergebnisse in den Abhandlungen „Die Wertbemessung des

Diphtherieheilserums" und „Ueber die Konstitution des Diphtheriegiftes" niedergelegt sind, und die ihm zeigten, daß das bindende Vermögen des Giftes nicht zahlenmäßig parallel zu dessen Giftigkeit einherging, bewogen ihn, das Toxin als Träger der Maßeinheit zu verlassen und statt dessen das stabile Antitoxin zu wählen. Der Grund für die Labilität der Giftigkeit bzw. für die konstant bleibende Fähigkeit der Antitoxinbindung des Diphtheriegiftes liegt nach Ehrlich in der komplexen Konstitution desselben. Er vindiziert dem Toxinmolekül zwei Gruppen: einmal eine toxophore, die Trägerin der Giftwirkung und mehr labil ist, und zweitens eine haptophore, mehr stabile antitoxinbindende Gruppe. Beim Lagern des Toxins sollen sich so durch sekundäre molekulare Umlagerungen weniger giftige oder auch ganz ungiftige sogenannte Toxoide bilden, deren antitoxinbindendes Vermögen aber völlig erhalten ist.

Eine weitere Verbesserung erfuhr das neue Meßverfahren noch dadurch, daß Ehrlich statt der bis dahin üblichen L_0-Dosis den L+-Wert als Prüfungsdosis einführte. Während nämlich das Urteil, ob noch eine geringgradige Reaktion am 2. Tage vorhanden ist oder nicht, bei der ersteren Methode bei verschiedenen Beobachtern sehr verschieden ausfallen kann, wurde durch Einführung der L+-Dosis als Prüfungsdosis an Stelle des unsicheren, mehr dem subjektiven Ermessen überlassenen Befundes ein objektives Kriterium gesetzt. Der Tod bzw. das Ueberleben des Tieres ist als solches unanfechtbar und zeigt gewissermaßen rein automatisch den Wertgehalt des Serums an. Weiter verschärft wurde die Wertbemessung noch dadurch, daß fortan nicht mehr der neutralisierende Wert einer $^1/_{10}$, sondern einer vollen I.E. ermittelt wurde. Durch die genannten Verbesserungen wurde die neue Prüfungsmethode so genau, daß ihre Fehlerquelle auf knapp 2 Proz. sich reduzierte. Ihrer Genauigkeit ist es ferner allein zu verdanken, daß auch das Ausland fast allgemein sich den Ehrlichschen Maßstab zu eigen gemacht hat, wodurch für die Einheit der Wertbemessung des Diphtherieheilserums und damit für die Beurteilung der Serumtherapie überhaupt außerordentlich viel gewonnen wurde. So wird zurzeit die „Ehrlichsche Immunitätseinheit" auch im Auslande von einer großen Zahl staatlicher Institute und wissenschaftlicher Laboratorien, die als Abonnenten des Frankfurter Instituts regelmäßig in zweimonatigem Turnus eine bestimmte Quantität frisch eingestelltes Standardserum erhalten, bei der Wertbemessung der Diphtheriesera verwendet. Es ist vielleicht nicht uninteressant, zu erfahren, daß beispielsweise zurzeit über 60 Anstalten in Ländern der ganzen Welt ihr Gift auf das Frankfurter Standardserum einstellen. In Deutschland ist für die Wertbemessung des Diphtherieserums folgende amtliche, von Ehrlich ausgearbeitete und vom Ministerium genehmigte Prüfungsvorschrift maßgebend.

„1) Als Maßstab für die Serumbestimmung dient ein unter Ausschluß von Sauerstoff und Wasser konserviertes Serumpulver von genau bekanntem Wert. Dasselbe befindet sich in genau abgemessenen Quantitäten in besonders gearbeiteten Vakuumröhrchen. Die zurzeit im Institut vorhandenen Apparate sind mit je 2 g eines Trockenantitoxins von 1700- (jetzt 5925-)facher Stärke gefüllt.

2) Die Auflösung des Serums hat, um eine möglichst genaue Haltbarkeit zu gewährleisten, in einem aus gleichen Teilen 10-proz. Kochsalzlösung und Glyzerin bestehenden Gemenge (jetzt einer

Mischung von $^2/_3$ Glyzerin + $^1/_3$ physiol. NaCl-Lösung) zu erfolgen. Es ist alle 3 (jetzt 2) Monate ein Röhrchen zu öffnen und eine neue Lösung herzustellen. Von dem zurzeit im Institut aufbewahrten Trockenserum wird der Inhalt eines Röhrchens in 200 (jetzt 1185) ccm des oben genannten Gemisches gelöst und so eine Testserumlösung von 17-facher (jetzt 10-facher) Stärke hergestellt.

3) Die jetzige Testgiftdosis wird mit Hilfe einer I.E. ermittelt, wie eine solche z. B. in 1 ccm der 17-fachen (bzw. 10-fachen) Verdünnung des in Nr. 2 erwähnten 17- (bzw. 10-)fachen Testserums enthalten ist. Es wird diese Serummenge mit steigenden Mengen Gift versetzt und durch eine möglichst genaue Versuchsreihe der Grenzwert ermittelt, bei dem gerade ein den Tod des Versuchstieres in den ersten 4 Tagen herbeiführender Giftüberschuß manifest wird. Das so ermittelte Giftquantum stellt die jetzige Prüfungsdosis dar. Mit der gleichen Serumdosis erfolgt zur genauen Charakterisierung des Giftes die Bestimmung eines zweiten Grenzwertes, welcher die Giftdosis zu ermitteln hat, welche bei der Mischung mit der obigen Serummenge gerade neutralisiert wird.

4) Die Bestimmung des Wertes eines Diphtherieserums erfolgt mittels der nach Nr. 3 festgestellten Testgiftdosis in folgender Weise: die betreffende Testgiftdosis, z. B. 0,39 eines im Institut geprüften Giftes, wird mit 4 ccm einer dem angegebenen Prüfungswert entsprechenden Serummenge gemischt.

Da die Testgiftdosis auf 1 ccm des einfachen oder 4 ccm eines $^1/_4$-fachen Normalserums eingestellt wird, wird bei einem Serum von x-facher Stärke die Serumverdünnung $^1/_4$ x sein müssen, also bei der Prüfung eines 100-fachen Serums $^1/_{400}$ betragen.

5) Die erhaltene Mischung wird einem Meerschweinchen von 250—280 g rein subkutan injiziert. Sterben bei der von den beiden Mitgliedern des Instituts ausgeführten Prüfung die Versuchstiere innerhalb der ersten 4 Tage, so besitzt das Serum nicht die angegebene Stärke. Sterben die Tiere innerhalb des 5. und 6. Tages, so steht das Serum knapp an der Grenze des Zulässigen und ist, um die voraussichtliche baldige Einziehung zu vermeiden, den Fabriken eine 5—10 Proz. betragende Aufbesserung zu empfehlen. Indurationen, die bei den Versuchstieren auftreten, sollen dagegen keinen Grund zur Beanstandung geben.

Von den gestorbenen Tieren ist eine Sektion vorzunehmen und insbesondere auf Komplikationen mit vorher bestehenden Krankheiten (Tuberkulose, Pseudotuberkulose, Pneumonie) zu achten, welche eine Ueberempfindlichkeit des Versuchstieres bedingen können.

6) Als Testgift können sowohl flüssige wie feste Gifte verwendet werden, falls bei ihnen die in Nr. 3 definierten Grenzwerte scharf zu ermitteln sind. Kommen flüssige, durch Toluol konservierte Gifte zur Verwendung, so soll dies nur geschehen, wenn 1) durch längere Voruntersuchungen die Haltbarkeit der Prüfungskonstanten erwiesen ist, 2) wenn die Prüfungsdosis 1 ccm nicht überschreitet. Die Untersuchungen über die Qualität der Testgifte sind weiter fortzusetzen.

7) Die Testgifte sind, wenn flüssig, allmonatlich durch Kulturverfahren auf Sterilität zu prüfen.

8) Das Testgift ist alle 6 Wochen mittels der Testserumdosis neu zu bestimmen, indem jedesmal die Prüfungsdosis und der Glattwert neu ermittelt wird. Sollte bei der Nachprüfung sich eine irgend-

wie erhebliche Abweichung von der Prüfungsdosis herausstellen, so ist das Gift als in Zersetzung befindlich anzusehen und durch ein neues zu ersetzen.

9) Die Fabrikationsstätten sind darauf aufmerksam zu machen, daß das Testgift in kleineren Quantitäten sich leicht zersetzt, und daß insbesondere schon eine kurze Belichtung eine erhebliche Abschwächung hervorrufen kann. Es ist daher den Fabriken anzuraten, etwa alle 3 Wochen das Gift von neuem vom Institut zu beziehen."

Die Herstellung des Standardserums geschieht so, daß der Inhalt — 2 g 5925-fachen Diphtherietrockenserums — eines Standardröhrchens (Beschreibung s. oben) in soviel Glyzerinkochsalzlösung (also 1185 ccm), und zwar in einem eigens dafür konstruierten Mischkolben (Fig. 3) vorsichtig gelöst wird, so daß 1 ccm der resultierenden Lösung genau 10 I.E. enthält. Diese in der amtlichen Kontrolle 2 Monate gültige Standardlösung muß nun zunächst mit dem jeweiligen Testgift geprüft werden.

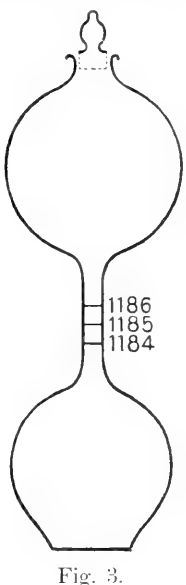


Fig. 3.

Da die Herstellung von Diphtherietrockengiften äußerst schwierig ist, so werden bei der Diphtherieprüfung ausschließlich flüssige, mit Toluol konservierte Gifte benutzt. Auch ihre Gewinnung gelingt nur mit kräftig Gift bildenden Kulturen von reinem Oberflächenwachstum. Wegen der mühsamen Einstellungsarbeit eines neuen Testgiftes empfiehlt es sich stets gleich größere Mengen Gift herzustellen, die man nach einer oberflächlich orientierenden Prüfung ca. ein Jahr lang unter Toluol konserviert bei niedriger Temperatur und vor Licht geschützt lagern läßt. Nach dieser Zeit ist die Umlagerung der Toxine etc. in der Regel abgelaufen und die nunmehr ermittelten Prüfungsdosen zeigen sich, wie die Erfahrung in der Frankfurter prüfungstechnischen Abteilung lehrt, lange Zeit hindurch unverändert. Es sind nämlich seit 1897, d. h. seit der Einführung der neuen Ehrlichschen Prüfungsmethode, 11 Gifte in Gebrauch gewesen, das letzte davon, das sogenannte März-Gift 1908, seit Mitte Juni 1910. Die folgenden Tabellen erläutern ohne weiteres die Einstellung eines Testgiftes, wobei bemerkt sein mag, daß zur genauen Charakterisierung außer der Prüfungsdosis (L+) stets auch die L_0- und die absolut tödliche Dosis der Gifte ermittelt wird.

Einstellung des Diphtheriegiftes März 1908 (= M.G. 1908).

I. Bestimmung der L+-Dosis.

Dosis des Giftes in ccm	Datum des Versuchs							
	24.IV.09	29.IV.09	5.V.09	8.X.09	15.XII.09	5.I.10	10.I.10	8.II.10
0,36		davon						
0,37		"		davon				
0,38		"		"	davon	davon	davon	davon
0,385		"	davon	† 5½		"	"	"
0,39		† 5	† 4	davon	† 3½	† 4	† 4	† 4
0,395			† 3		† 3	† 3½	† 3	† 3
0,4	† 3		† 4	† 4	† 2			
0,45	† 2							

Zu 1 I.E. werden fallende Mengen Toxin gefügt und Meerschweinchen subkutan injiziert. Die Giftwirkung muß genügend stark sein, daß die Tiere am 4. Tage akut unter typischem Befunde eingehen.

II. Bestimmung der einfach tödlichen Dosis.

Dosis	15. XII. 09	18. XII. 09	21. XII. 09	5. I. 10
0,005	davon	davon	davon	davon
0,006		† 3	† 5	„
0,0065		† 4	† 4½	† 4
0,007		† 3	† 2½	† 2½
0,0075	† 3	† 2½		
0,01	† 2			

Fallende Dosen des verdünnten Giftes werden Meerschweinchen subkutan injiziert. Die Ermittelung dieser Dosis kann bei den individuellen Verschiedenheiten der Tiere häufig schwierig werden.

III. Bestimmung der L_0-Dosis.

Dosis	15. XII. 09	18. XII. 09	10. I. 10
0,2	zu wenig		
0,25	„		
0,275	„	zu wenig	
0,29			? ob ausreichend
0,3	? ob L_0	L_0	L_0
0,31			etwas zu stark
0,32			zu stark
0,33			Oedem

Gift in fallenden Dosen mit je 1 I.E. gemischt wird Meerschweinchen subkutan injiziert. Das Tier mit der L_0-Dosis muß am 4. Tage „glatt" sein. Um die hierfür richtige Reaktion zu treffen, tötet man zweckmäßig sämtliche Tiere am 2. Tage. Es läßt sich dann mit Sicherheit diejenige Reaktion feststellen, welche erfahrungsgemäß gerade für L_0 hinreicht. Daß dies stets ein nur sehr subjektiv bestimmter Wert sein kann, dürfte ohne weiteres klar sein.

Bei der nicht geringen Schwierigkeit, die die genaue Ermittelung des L+-Wertes oft bietet, erscheint es nicht unangebracht, noch ein zweites Versuchsprotokoll dieser Art zu bringen, das die Versuche zur Einstellung des neuesten Testgiftes der staatlichen Prüfungsstelle bringt.

Einstellung der L+-Dosis des Diphtherie-Testgiftes April 1909 (A.G. 1909).

Giftdosis in ccm	Datum des Versuchs							
	19.XII.11	10. I. 12	16. I. 12	29. I. 12	28. II. 12	4.VII. 12	27.VII. 12	9.VIII. 12
0,215	davon	—	—	—	—	—	—	—
0,22	„	davon	—	—	—	—	—	—
0,225	„	„	davon	davon	davon	davon	—	—
0,23	„	„	„	„	„	„	—	davon
0,235	—	„	† 3	† 4	„	„	davon	„
0.24	davon	„	† 3	† 4	† 4	„	„	† 4
0,2425	—	—	† 4	—	—	—	—	—
0,245	—	† 3	† 2	† 3	† 3	† 4	† 4	† 4
0,25	† 3	—	—	—	—	† 3	† 4	† 3
0,255	—	—	—	—	—	—	† 3	—

Man ersieht aus der Tabelle, daß bei den ersten Einstellungen das Gift noch nicht genügend „abgelagert" war, woraus die beträchtlichen Schwankungen resultieren. Dann werden die Resultate gleichmäßiger, aber der Giftwert ist noch im Abnehmen begriffen, wie die nach Monaten vorgenommenen (3 letzten) Prüfungen ergeben. Es resultiert nun konstant als L+-Dosis 0,245.

Die Ausführung der staatlichen Diphtherieserumprüfung, bei der es sich um keine Eichung, sondern um eine Messung der von der Fabrik angegebenen Wertigkeit handelt, wird an der Hand der amtlichen Prüfungsvorschrift bei einem beispielsweise 500-fachen Serum folgendermaßen vorgenommen: Zur Sterilitätsprobe werden je 5 Tropfen des Serums in ein Traubenzuckeragar- und 2 Bouillonröhrchen getan und außerdem eine Agarplatte gegossen. Sodann wird 1 ccm Serum mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1:2000 verdünnt (1+49, davon 1+39). Von der Verdünnung 1:2000 werden 4 ccm (= 1 ccm 1:500) in einem Fläschchen mit der L+-Dosis mittels Präzisionspipetten gemischt und diese Mischung einem Meerschweinchen von 250 g streng subkutan in der Mitte des Bauches injiziert, wozu die abgestumpfte Kanüle der Kochschen Spritze zweckmäßig in die linke Achselfalte des Tieres eingestochen und vorsichtig rein subkutan bis zur Mitte des Bauches geführt wird. Ein zweites Meerschweinchen (300—400 g) erhält 10 ccm Serum subkutan (zur Feststellung etwaiger Tetanuskeime) und eine 15 g schwere Maus 0,5 ccm Serum ebenfalls subkutan (zur Prüfung des Phenolgehaltes). Das Prüfungstier darf lokale Erscheinungen darbieten, aber der Giftwirkung nicht erliegen, wenigstens nicht innerhalb der ersten 4 Tage; stirbt es am 5. oder 6. Tage, so steht das Serum an der Grenze des Zulässigen, stirbt es früher, so wird das Serum beanstandet. Das zweite (schwere) Meerschweinchen muß die Injektion der 10 ccm gut vertragen und munter bleiben, ebenso darf die Maus nicht sterben (s. oben S. 1176).

Um eine spätere Abschwächung festzustellen, werden in Deutschland die Diphtheriesera 6 Monate und 2 Jahre nach ihrer Zulassung wieder geprüft und um mehr als 10 Proz. abgeschwächt befundene eingezogen. Außerdem werden seit März 1907 laut Ministerialerlaß alle 3 Jahre alten Sera vierteljährlich serienweise aus dem Verkehr gezogen. Endlich findet in mehreren besonders bestimmten Krankenhäusern eine Nachprüfung auf Keimfreiheit statt. Bei erwiesener bakterieller Verunreinigung veranlaßt das Kgl. Institut in Frankfurt a. M. die sofortige Einziehung der betreffenden Serumnummer.

Die Bestimmung des Diphtherieantitoxins in kleinsten Mengen.

Während die Ehrlichsche Wertbemessung des Diphtherieantitoxins in einigermaßen reichlicher Menge an Einfachheit und Genauigkeit unübertroffen ist, so wird sie undurchführbar, wenn in einem Serum kleinere Mengen von Diphtherieantitoxin als 0,1 in 1 ccm enthalten sind. Mit ihrer Hilfe konnten also vielfache, besonders klinisch wichtige Fragen nicht studiert werden, wie z. B. das Vorkommen von Diphtherieantitoxin im Blut normaler Tiere, Bestimmung des Resorptionsverlaufs und der Ausscheidung des Diphtherieantitoxins, Auswertung des Gehaltes an spezifischen Schutzkörpern im Serum Diphtheriekranker u. a. m. Jetzt stehen uns dafür 2 sehr subtil arbeitende

Methoden zu Gebote. Bei beiden wird als Indikator in der Hauptsache die ödemerregende Wirkung des Diphtherietoxins benutzt. Die erste Methode stammt von Marx, der sie in Gemeinschaft mit Ehrlich ausarbeitete und sich der subkutanen Injektion des Gift-Serumgemisches bediente. Bei der zweiten, erst neuerdings von Römer angegebenen Methode ist die subkutane durch die intrakutane ersetzt. Marx benutzte als Grundlage die Tatsache, daß noch weit untertötliche Giftmengen an der Injektionsstelle ödemerregend wirken können. Durch Mischen von Toxinverdünnungen mit antitoxinhaltigem Serum werden diese Lokalreaktionen bei entsprechendem Gehalt an Antitoxin verhütet. Je kleiner die Giftmenge ist, die zur Oedembildung ausreicht, d. h. also je stärker die Giftwirkung des benutzten Toxins ist, um so kleiner ist die zur Paralysierung benötigte Antitoxinmenge. Eine conditio sine qua non ist also ein stark wirkendes Toxin, um kleinere oder kleinste Antitoxinmengen bestimmen zu können. Marx operierte mit Giften, von denen $^1/_7$ bzw. $^1/_2$ der Dosis letalis zur Oedemwirkung genügte. Seine Methodik gestaltet sich folgendermaßen: Nach Herstellung der hohen Toxinverdünnung wird je 1 ccm davon mit 1 ccm der zu prüfenden Serumverdünnungen in kleinen Fläschchen gemischt und die Mischung 2 Stunden bei 37° und danach 22 Stunden im Eisschrank der Bindung überlassen. Die Zeit ist nötig zum sicheren Reaktionsablauf zwischen Toxin-Antitoxin. Nach Ablauf dieser Zeit wird ein möglichst kleines Quantum davon (0,5, jedoch nie mehr als 0,6 ccm) einem Meerschweinchen unter die Bauchhaut streng subkutan injiziert. Bei jedem Tier muß eine Kontrolle mit der betreffenden Giftmenge in Kochsalzverdünnung erfolgen. Bei Verwendung nicht zu kleiner Tiere und möglichst geringer Flüssigkeitsmengen (0,2 ccm) kann man, wie dies Boehncke stets gelang, ohne Beeinträchtigung der Schärfe der Reaktion bei einem Tier 4 Injektionen ausführen. Nach Verlauf von 48 Stunden werden die Versuchstiere getötet. Marx konnte mit seinem hochwirksamen Toxin, dessen ödemerzeugende Menge 0,0005 ccm = $^1/_{10}$ der absolut tödlichen Dosis betrug, den Antitoxingehalt des Serums noch bestimmen, wenn dieser mindestens $^1/_{240}$ I.E. in 1 ccm war, wie folgende Versuchsreihe zeigt:

0,0005 Gift + Serumdosis	Erfolg
$^1/_{600}$ I.E.	Injektionsstelle glatt
$^1/_{800}$ „	dgl.
$^1/_{1000}$ „	Injektionsstelle glatt, minimale Rötung
$^1/_{1200}$ „	dgl.
$^1/_{1500}$ „	Oedem schwächer als Kontrolle.
$^1/_{2000}$ „	Starkes Oedem, wie Kontrolle
Kontrolle	dgl.

Hiernach genügte also $^1/_{1200}$ I.E. zur Paralysierung von 0,0005 ccm Toxins. Da nur 0,2 ccm injiziert war, mußte das Serum bis $^1/_{240}$ I.E. im Kubikzentimeter enthalten. Salge benutzte diese Methode zum Nachweis kleinster Mengen Antitoxin, welche Säuglinge mit der Ammenmilch eingeführt erhielten. Uffenheimer bediente sich ihrer in abgeänderter Form mit Erfolg zum Nachweis von Diphtherietoxin im Blut diphtheriekranker Kinder, desgleichen Menabuoni, während Fraenkel bei seinen diesbezüglichen Untersuchungen keine positiven Resultate bekam.

Römer hat unter Benutzung der exsudatbildenden und nekrotisierenden Eigenschaften des Diphtheriegiftes diese subkutane Methode durch eine intrakutane Methodik ersetzt. Da bei ihr noch kleinere Toxinmengen ($^1/_{250}$ — $^1/_{500}$ der letalen Dosis) zur Reaktionserzeugung genügen, so können noch geringere Mengen Antitoxin bestimmt werden. Nach Karasawa & Schick geschieht die Ausführung so: Die Injektion wird mit einer 1 ccm Spritze, deren Kolbenstange eine Teilung in 20 Teilstriche trägt, vorgenommen. Die exakt passende Nadel muß möglichst dünn und die Spitze kurz abgeschliffen sein, damit die Oeffnung der Nadel beim Vorschieben, das möglichst oberflächlich erfolgt, rasch durch die Haut gedeckt wird. Als Injektionsstelle benützt man die Seitenteile des Stammes. Die Haare werden durch Ausrupfen (oder Bepinseln mit Calciumhydrosulfid während 1—2 Minuten) entfernt. Die injizierte Flüssigkeitsmenge soll 0,05—0,1, höchstens 0,2 betragen. Bei gelungener Injektion sieht man einen kleinen Tumor entstehen, der längere Zeit sichtbar bleibt. Die Reaktion entwickelt sich als Rötung und Infiltration innerhalb der ersten 24 Stunden. Nach 48 Stunden nimmt die Reaktion noch zu. Am 3. und 4. Tage bilden sich an der Injektionsstelle mehr oder weniger intensive Nekrosen, die unter Borkenbildung abheilen. Die Entscheidung, ob die Reaktion positiv oder negativ ausgefallen, ist meist schon nach 24, längstens nach 48 Stunden, möglich; fortgesetzt wird die Besichtigung bis nach 7×24 Stunden. An einem Tier können ohne Beeinträchtigung des Resultates 5—6 Injektionen vorgenommen werden. Zur Auswertung wird 1 ccm der sicher wirksamen Toxinverdünnung, deren Wert nach Ehrlich bekannt ist, mit je 1 ccm verschiedener Verdünnungen des zu untersuchenden Serums gemischt. Diese Mischungen läßt man, wie oben beschrieben, 24 Stunden binden und wird von ihr 0,1—0,2 ccm leicht erwärmt (im Brutschrank) intrakutan injiziert. Römer vermochte so mit einem Toxin, dessen wirksame Dosis 0,00001 war, noch $^1/_{4000}$ I. E. zu bestimmen. Die Methode bewährte sich später auch bei seinen Mitarbeitern Sames & Somogyi. Auch Karasawa & Schick benutzten sie mit Erfolg bei ihren quantitativen Bestimmungen des Resorptionsverlaufes subkutan eingeführten Diphtherieheilserums und ihren Untersuchungen über den Gehalt des Serums diphtherie- und masernkranker Kinder an Schutzkörpern gegen Diphtherietoxin.

Die Wertbemessung des Tetanusantitoxins.

Die Wertbemessung des Tetanusheilserums beruht auf denselben Grundsätzen wie die des Diphtherieheilserums, doch macht die außerordentliche Veränderlichkeit des Tetanusgiftes gewisse Abänderungen in der praktischen Durchführung der Methode nötig. Die Labilität des Giftes, von der sich bereits Kitasato überzeugt hatte, veranlaßte v. Behring, ein festes, durch Aussalzen gewonnenes Gift zu verwenden. Wie bei der Auswertung des Diphtherieheilserums wurde auch hier die Methode der Mischung eingeführt, jedoch mit der von Ehrlich angegebenen Abänderung, daß das Gemisch $^3/_4$ Stunde lang bei 37° aufbewahrt wurde, um die Reaktion in vitro zu beschleunigen. Im Gegensatz zu den beim Diphtherieserum gemachten Erfahrungen zeigte sich nämlich, daß bei der geringeren Avidität des Tetanusgiftes zu seinem Antitoxin im Serum beide Körper sich bei gewöhnlicher Temperatur nur ziemlich langsam verbinden. Da v. Behring

mit seiner Methode das Minimum an immunisierender Substanz zu bestimmen bezweckte, die noch gerade genügte, um gegen die einfach tödliche Dosis Schutz zu verleihen, so ließ er bei seiner Versuchsanordnung die Prüfungsdosis des Testgiftes stets konstant, während er die Antitoxinmengen im Gemisch jeweils veränderte.

Unter Zugrundelegung der v. Behringschen Methode geschieht die

Auswertung eines Tetanusantitoxins,

dessen Antitoxingehalt man nicht kennt, in der Praxis in folgender Weise: Man legt sich von dem zu prüfenden Serum verschiedene Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung an, z. B. 1:100, 1:90 usw. Von dieser Verdünnung bringt man 1 ccm in ein Erlenmeyersches Kölbchen, welches 38 ccm destilliertes Wasser enthält, und fügt 1 ccm seines Prüfungsgiftes (z. B. $^1/_{10}$ Behringschen Normalgiftes*) hinzu. Nach gleichmäßiger Verteilung durch kräftiges Umschütteln läßt man das Gemisch vor Licht geschützt 30 Minuten stehen und injiziert dann einer Maus von mittlerem Gewicht 0,4 ccm subkutan. Bleibt die Maus ganz gesund, so besitzt das Serum in 1 ccm mindestens 10 Antitoxineinheiten, da 1 ccm der Verdünnung 1:100 ein ccm des $^1/_{10}$ Normalgiftes vollkommen neutralisiert hat. Wird die Maus nach der Injektion dieser 0,4 ccm leicht tetanisch, so enthält das Serum natürlich weniger als 10 A.E. Stirbt auch diese Maus nach einigen Tagen und treten bei den andern tetanische Erscheinungen auf bis auf die, welche die mit der Antitoxinverdünnung 1:80 hergestellte Gift-Serummischung injiziert erhielt, so ist noch 1:70 und als Zwischenstufe etwa 1:85 zu prüfen. Durch diese Versuche wird die genaue Wertbestimmung des Serums, d. h. die Ermittelung der Mischung, bei der die Maus nach Injektion von 0,4 ccm ganz gesund bleibt, beendet. Ist sonach der L_0-Wert des Serums erreicht, so läßt sich die Wertigkeit des Serums durch einfache Berechnung ermitteln. Diejenige Serumdosis, welche in 0,4 ccm Flüssigkeit mit 0,01 ccm des gewählten Testgifts ($^1/_{10}$ N.-Gifts) L_0 gibt, ist genau $= {}^1/_{1000}$ A.E.

Von dieser Versuchsanordnung ausgehend ist die amtliche Wertbemessungsmethode des Tetanusantitoxins ausgearbeitet, das ebenfalls zu den „definitiv“ geprüften Heilseris gehört. Die Schwierigkeiten, welche hierbei zu überwinden waren, wurden einmal, wie bereits oben erwähnt, dadurch verursacht, daß hier das Vereinigungsbestreben zwischen Toxin und Antitoxin ein sehr geringes ist. Infolgedessen schwankte die Menge des bei der Einwirkung von Gift und Gegengift entstehenden neutralen Gemisches in hohem Grade, je nach der Länge der Reaktionszeit und der Konzentration der Lösungen. Um die hierdurch bedingten Fehlerquellen auszuschalten, war es notwendig, stets unter den gleichen Bedingungen in bezug auf Zeit und Verdünnungen der Lösungen zu arbeiten und namentlich die Versuchsreihen stets unter gleichzeitiger Kontrolle eines Standardserums anzusetzen. Eine weitere Schwierigkeit war bedingt durch die bereits erwähnte Labilität des Giftes. In der ersten Zeit verfuhr

*) v. Behring rechnet mit $^1/_{10}$ Normalgiften. Ein Normalgift ist ein Toxin, das durch eine A.E. neutralisiert wird, wie sie in 1 ccm „einfach normalen Serums“ enthalten ist. 1 A.E. = eine Antitoxineinheit ist in jener Menge eines Serums enthalten, welche eine Maus von 10 g gegen die 4000000-fache letale Dosis frischen Toxins bei subkutaner Injektion schützt. v. Behring rechnet stets mit $^1/_{1000}$ A.E.

man daher so, daß man zu jeder Prüfung eine gewisse Menge Trockengift jedesmal frisch löste und zentrifugierte (Dönitz), was zwar die Prüfung erheblich komplizierte, aber bei der Unmöglichkeit der Konservierung flüssigen Testgifts noch der einzige Ausweg blieb. Später benützte man mit gutem Erfolge die Ehrlichsche Serumkonservierungsmethode auch für das Testgift. Die Art der Giftgewinnung spielt dabei keine Rolle; sie gelingt ebensogut nach der älteren Methode in einem durch Wasserstoffdurchleitung luftfrei gemachten Kolben, wie nach der Tarozzischen bzw. Wrzosekschen Methode, wobei das Wachstum der Tetanusbacillen in der Zuckerbouillon auch bei Luftzutritt ermöglicht wird durch Zusatz reduzierender Organstückchen oder — nach Liefmann bzw. Pfuhl — anorganischer Reduktionsmittel, z. B. Ferroammonsulfat oder Platinschwamm etc. Eine Hauptbedingung aber für ein Testgift ist seine völlige Sporenfreiheit, die durch wiederholtes Aussalzen, Wiederauflösen und Zentrifugieren der Giftlösung (Marx) gewonnen wird. Nach Vortrocknung im Exsikkator wird dann das Gift im Verhältnis 1:2 in Wasser gelöst und mit Präzisionspipetten in absolut gleichen Dosen in die Vakuumröhrchen gefüllt und, wie oben beschrieben, weiter behandelt. Die Menge des einzufüllenden Giftes richtet sich dabei nach den ermittelten Giftwerten des Toxins. Im Frankfurter Institut sind die Werte so berechnet, daß 25 ccm Wasser gebraucht werden zur Herstellung der Normaltestgiftlösung aus den mit 0,5 einer Giftlösung 1:2 beschickten Röhrchen. Die so eingeschmolzenen Gifte sind außerordentlich beständig. Bei einen Monat dauernder Aufbewahrung im Brutschrank von 37° blieben sie unverändert und selbst die wochenlang dauernde Erhitzung auf 50° bewirkte nur eine geringe Abschwächung.

In gleicher Weise wie das Prüfungsgift wird auch das Standardserum in Einzelprüfungsdosen evakuiert vorrätig gehalten, da das Tetanusantitoxin in Glyzerinlösung in seinem Wertgehalt nicht absolut konstant bleibt. Bei den minimalen Mengen, die für jede Prüfung nötig sind, bildet das Serum (jetzt z. B. 0,006 g eines 43,33-fachen Serums = 0,26 I.E.) im evakuierten Röhrchen einen gerade nur sichtbaren Schleier am Glase. Der Gang einer offiziellen Wertbemessung gestaltet sich darnach so: Nach entsprechender Verdünnung des Testgiftes, Standardserums und des zu prüfenden Serums derart, daß in 1 ccm der Verdünnung $^1/_{100}$ AE. enthalten sein soll, erfolgt die Ansetzung der Giftserumgemische in vitro, wozu 2 Reihen von je 8 Fläschchen gehören. In die erste Serie kommt je 1 ccm Standardserum, in die zweite Reihe je 1 ccm der von dem zu prüfenden Serum hergestellten Lösung. Zu jeder Reihe wird Gift in steigenden Dosen derart getan, daß damit voraussichtlich alle Werte von L_0 bis $L+$ getroffen sind (im Frankfurter Institut z. B. 0,8—1,5 ccm). Nachdem dann die Einzelgemische mit physiologischer Kochsalzlösung auf 4,0 ccm aufgefüllt sind, bleiben die verkorkten Fläschchen 30 Minuten vor Licht geschützt bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf erhält, von 2 Reihen zu 8 Mäusen, jede Maus 0,4 ccm des betreffenden Gemisches unter die Haut des rechten Hinterbeins, also $^1/_{1000}$ A.E. + steigende Dosen Gift. Bei Richtigkeit des von der Fabrik angegebenen Titers müssen natürlich die Versuchsresultate in beiden Tierreihen genau übereinstimmen. Ist das Serum schwächer als angegeben, so verschieben sich die Resultate entsprechend. Erreicht der

von der Kontrollbehörde genau eingestellte Titer den Mindestgehalt von 4 bzw. 40 A.E. in 1 ccm flüssigen bzw. in 1 g Trockenserum, so wird in Anbetracht der Kompliziertheit einer genauen Wertbemessung des Tetanusantitoxins das fragliche Serum nicht direkt zurückgewiesen, wie bei der Diphtherieheilserumprüfung, sondern zu dem neu ermittelten Titer zugelassen, es findet also in diesem Falle tatsächlich eine „Eichung" des Serums statt. Die Prüfung auf Unschädlichkeit findet in der gleichen Weise, wie beim Diphtherieheilserum beschrieben, statt. Die flüssigen Sera werden 2 Jahre, die festen 2 und 4 Jahre nach ihrer Zulassung durch die amtliche Prüfungsstelle einer Nachuntersuchung unterzogen. Nach 3 Jahren werden die ersteren durch Ministerialerlaß aus dem Handel gezogen; eine Einziehung des einmal zugelassenen festen Tetanusantitoxins findet nicht statt.

Berücksichtigten die im vorstehenden beschriebenen Methoden lediglich die Bestimmung des Mischungswertes, so kann es vielleicht in praktischer Hinsicht von besonderem Interesse sein, außerdem noch den Schutzwert und den Heilwert des Antitoxins besonders zu ermitteln. Als erster hat schon im Jahre 1901 Tizzoni die Behauptung aufgestellt, daß der im Mischungsversuch ermittelte Gehalt eines Tetanusserums an A.E. nicht dem Heilwert entspräche. Wenn nun auch seinen Versuchen infolge ihrer recht kleinen Reihe eine strikte Beweiskraft nicht innewohnt, so hebt doch v. Behring ebenfalls hervor, das es nicht ohne weiteres angängig ist, den durch Mischung in vitro festgestellten antitoxischen Wert eines Tetanusheilserums in Beziehung zu setzen zu seinem Schutz- und Heilwert. Er hält es für möglich, daß ein gänzlich unverändertes Tetanusserum im Schutz- und Heilversuch erheblich weniger leistet, als dem im Mischungsversuch ermittelten Wertgehalte entsprechen würde. Rosenberg hat diese Frage einer vergleichenden experimentellen Prüfung unterzogen, wobei sich in einigen Versuchen gewisse Differenzen zwischen der kurativen Leistungsfähigkeit und dem im Mischungsversuch ermittelten Antitoxingehalt einzelner Sera zeigten. Da diese gelegentlichen Differenzen sich aber meist innerhalb der unvermeidlichen Versuchsfehlergrenzen hielten und keine gesetzmäßigen wurden, so hält Rosenberg den strikten Beweis dafür, daß zwischen dem im Mischungsversuch ermittelten Antitoxingehalt eines Tetanusserums und seinem Heilwert ein Parallelismus nicht existiert, bisher für nicht erbracht. Vorläufig bliebe demnach die zuverlässigste und einfachste Bewertungsmethode des Tetanusserums der Mischungsversuch. Andererseits scheinen v. Behrings neuere Untersuchungen darauf zu deuten, daß der beim Diphtherieantitoixn stets zutage tretende Parallelismus zwischen Mischungswert, Schutzwert und Heilwert beim Tetanusantitoxin nur in ganz frischen Seris besteht. Die Bestimmung dieser Werte geschieht durch getrennte Injektion von Toxin und Antitoxin, und zwar wird zur Bemessung des Schutzwertes zuerst das Antitoxin und zeitlich später das Toxin injiziert, während bei umgekehrtem Verfahren als Prüfungsergebnis der kurative Wert resultiert. Während nun die präventive Wirkung mit der Zunahme des zeitlichen Zwischenraumes von Serum- und Gifteinverleibung sich steigert, verringert sich dagegen der kurative Effekt, je mehr der Intervall von 36 Stunden zwischen Toxin- und Antitoxininjektion überschritten wird. Von besonderer Bedeutung dabei ist die Art der

Antitoxineinverleibung. Am schwächsten bei subkutaner Injektion, ist aber auch bei subarachnoidaler oder direkter intravenöser Injektion der Bedarf an Antitoxin zur Neutralisierung von im Blute kreisendem Toxin ein unvergleichlich größerer als seinem Schutzwerte entspricht. Camus fand bei seinen experimentellen Studien über die Heilung des Tetanus, daß der Heilwert je nach der Wahl des Versuchstiers schwankt; so vermochte er mehrfach Hunde mit deutlich ausgeprägten Tetanuserscheinungen durch Seruminjektionen noch zu retten, wo in analogen Fällen kleine Versuchstiere (Meerschweinchen, Mäuse) sicher unterlagen. Stets spielt die Art der Einverleibung des Toxins eine große Rolle, da es bei verschiedenem Beibringungsmodus ganz verschieden rasch in das Nervensystem gelangt. Während dabei, wie Laroche & Grigaut zeigten, das Diphtherietoxin aktiv bleibt, wird im Gegenteil das Tetanustoxin neutralisiert, und zwar hauptsächlich durch die Proteinsubstanzen, denen nach ihren Versuchen ein energisches Fixationsvermögen gegenüber dem Tetanustoxin zukommt (bis zur Giftverdünnung 1:50). Besondere Eigenschaften zeigt endlich das Tetanustoxin und Antitoxin in der Toxin-Antitoxinmischung. Umgekehrt wie das Diphtherietoxin erfordert das Tetanustoxin zu seiner Neutralisierung in vitro bei steigender Menge stets ein relativ geringeres Antitoxinquantum. Ist die Neutralisierung perfekt, so ist ein großer Giftzusatz nötig, um eine tödliche Minimaldosis in Freiheit zu setzen. Dabei steigt der Toxinbedarf parallel mit der Menge der im neutralen Gemisch gebundenen letalen Dosen. Ein vielleicht mit den Beobachtungen von Camus in Zusammenhang zu bringendes auffälliges Phänomen bei der biologischen Wirkung eines kleinen Giftüberrestes einer sonst ausgeglichenen Toxin-Antitoxinmischung beobachteten v. Behring & Knorr. Wird nämlich eine 10-proz. klare Lösung von Tetanustoxin mit soviel Antitoxin gemengt, daß ein Giftüberschuß in der Mischung resultiert, so übt dieser nicht neutralisierte Toxinrest auf verschiedene Versuchstiere eine verschiedene Wirkung, besonders bezüglich des Inkubationsstadiums aus. Wird dann eine solche Mischung, bei der der Toxinrest gerade eine eben tödliche Dosis darstellt, weiter verdünnt, so kann die Verdünnung in ziemlich erheblicher Weise vorgenommen werden, ohne daß die Wirksamkeit der Mischung eine Schmälerung erleidet.

Zum Schluß noch einige Worte über die in Frankreich gehandhabte Methode zur Bestimmung des Tetanusantitoxins, die nach Mitteilung von Dr. Martin an Meerschweinchen, und zwar folgendermaßen ausgeführt wird: Das durch Fällung mit Ammoniumsulfat erzielte Tetanustoxin wird getrocknet unter Luftabschluß aufbewahrt. Mit diesem Trockentoxin wird zunächst die Dosis minima mortalis für Meerschweinchen von 250—300 g bestimmt. Als Prüfungsdosis wird die 100-fach tödliche Dosis dieses Toxins verwendet. Was die Technik des Prüfungsversuches betrifft, so werden von dem zu prüfenden Serum zunächst 3 Verdünnungen angelegt: $^1/_{1000}$, $^1/_{10\,000}$ und $^1/_{100\,000}$. Vom Toxin wird eine bestimmte Menge in einer bestimmten Quantität Wasser unter mehrfachem Schütteln gelöst und danach steril filtriert. Zu jeder der drei Serumverdünnungen wird alsdann eine der 100-fach tödlichen Dosis entsprechende Menge der Toxinlösung hinzugefügt und das Gemisch nach $^1/_2$-stündiger Bindung einem Meerschweinchen intramuskulär injiziert. Das Antitoxin wird je nach dem Ausfall der Wertprüfung

für den Gebrauch lediglich in der Veterinärpraxis oder bei höherem Wertgehalt für die Humanmedizin zugelassen. Für ersteren Zweck genügt es, wenn $^1/_{10\,000}$ bis $^1/_{1000}$ ccm hundert tödliche Dosen so vollständig absättigt, daß kein lokaler Tetanus entsteht. Für die Anwendung in der Medizin werden nur Sera zugelassen, die denselben Effekt noch in der Verdünnung von $^1/_{100\,000}$ ausüben.

Zur Entscheidung der Frage, ob sich beim Tetanusserum außer von Antitoxinen auch von antibakteriellen Immunstoffen eine günstige Wirkung erhoffen läßt und ob nicht mit Toxin und Bakterienkulturen gewonnene Immunsera mehr leisten als nur mit Toxin erzeugte, haben Schürmann und Sonntag im Berner Seruminstitut letzthin Versuche angestellt. Niemals ließen sich komplementbindende Stoffe spezifischer Art nachweisen. Präzipitine und geringe agglutinierende Werte ließen sich nur bei intravenös erzeugten Seris feststellen. Die Schutzkraft der auf die verschiedenste Art hergestellten Tetanussera ging stets dem Antitoxingehalt parallel.

Die Wertbestimmung des Botulismusantitoxins.

Das Botulismusantitoxin wurde zuerst von Kempner dargestellt, nachdem vorher durch van Ermengem das spezifische Toxin nachgewiesen war. Für die Bewertung dieses Serums stehen zwei Methoden, von Kempner und von Forssman, zur Verfügung. Als Versuchstiere sind von beiden Autoren Meerschweinchen gewählt.

Da es sich Kempner bei seinen Wertbestimmungsversuchen als unmöglich erwies, die minimalste tödliche Dosis beim Meerschweinchen festzustellen, so wählte er als Testdosis diejenige Giftmenge, welche ein Meerschweinchen von 250 g nach ca. 48 Stunden sicher tötet. Ein Serum, von dem 1 ccm genügte, um diese Testdosis unschädlich zu machen, bezeichnet er als Normalserum. In 1 ccm Normalserum ist eine Immunitätseinheit enthalten. Zur Immunisierung zeigten sich Ziegen besonders geeignet. Mit dem von ihnen gewonnenen Serum konnte er einmal den Mischungswert, dann den präventiven und endlich den kurativen Wert unter Zugrundelegung seiner Testdosis und seines Normalserums bestimmen. Da sich dabei 0,001 bez. 0,00001 ccm zur Neutralisierung der Testdosis genügend zeigte, so bezeichnete er den Titer dieses Serums als 1000- bzw. 100000-fach.

Forssman ging bei seiner Methode nicht von einem bestimmten Testtoxin, sondern von einer konstanten Serummenge aus, wobei er den Toxinzusatz so lange variierte, bis er eine Mischung erhielt, die ein Meerschweinchen von 250 g in 4—5 Tagen tötete. Die Wertigkeit des Serums berechnete er dann nach der Zahl der für 1 ccm Serum nötigen Testdosen.

Zur Bestimmung der L_0- und L+-Dosis beim Meerschweinchen führt Madsen die nachfolgende Versuchsreihe an, wo zu 0,1 ccm Toxin (ca. 250 tödliche Dosen) verschiedene Antitoxinmengen zugesetzt werden. Aus derselben geht auch das Kriterium für die Wirkung des Botulismustoxins hervor, die außer Gewichtsverlust (bzw. Tod) noch eine eigentümliche Erschlaffung der Muskeln bewirkt, besonders der Bauchmuskeln, die bei einiger Uebung unschwer gefühlt wird und wochenlang andauern kann:

	n		
0,1 ccm Toxin + n ccm Antitoxin	0,0020	.	Keine krankhaften Symptome
	0,0018	.	Geringe Muskelschlaffheit in 3 Wochen
	—	.	„ „ 2 Tage dauernd
	0,0017	.	„ „ 2 „ „
	0,0016	.	„ „ 1 Woche „
	—	† 2½ Tage	
	0,0015	.	„ „ 1 „ „
	—	.	„ „ 2 Wochen „
	0,0014	† 3 Tage	
	—	.	„ „ 3 „ Gewichtsverlust
	0,0012	† 3 Tage	
	0,0010	† 2 „	
	0,0002	† 1 Tag	

Bei der Bestimmung des Mischungswertes konnte schon KEMPNER für das Botulismusantitoxin feststellen, daß dieselbe Menge Serum bei gleichbleibender Toxindosis in vitro gemischt stärker neutralisierend auf diese wirkt, als bei getrennter Serum- und Giftinjektion im Tierkörper. Als eine Eigentümlichkeit der Mischung Botulismustoxin + -antitoxin konnte MADSEN die Tatsache feststellen, daß nicht selten Bruchteile der Mischung sich bedeutend toxischer zeigen als die ganze Mischung selber, so daß beispielsweise von einem bestimmten Toxin-Antitoxingemenge $^1/_1$ bis $^1/_{10}$ gar keine Symptome oder nur vorübergehende Schlaffheit bewirkt, dagegen $^1/_{20}$ bis $^1/_{800}$ den Tod in 5—8 Tagen beim Versuchstier herbeiführte und endlich in den höchsten Verdünnungen — $^1/_{1000}$ bis $^1/_{3000}$ — noch geringgradige Muskelschlaffheit zur Folge hatte.

OTTO & SACHS konnten die Beobachtungen MADSENS bestätigen. Sie stellten noch ein weiteres Phänomen der Toxin- + Antitoxinmischung dar, daß nämlich die nach dreistündiger Aufbewahrung bei subkutaner bzw. intravenöser Injektion differente Toxizität nach 24 Stunden wieder völlig geschwunden ist. Sie erklären diese Erscheinung mit einem zweiphasigen Reaktionsverlauf (1. lockere Bindung. 2. sekundäre Verfestigung) der beiden Komponenten.

Die Wertbemessung des Rauschbrandantitoxins.

KITT vermochte durch subkutane Injektionen von Rauschbrandfleisch bei einer Reihe von Tieren, besonders Schafen ein wirksames Immunserum zu erzeugen. DÜNSCHMANN, sowie LECLAINCHE & VALLÉE versuchten dann das spezifische Toxin der Rauschbrandbacillen zu isolieren, um damit zu einem wirksamen antitoxischen Serum zu gelangen. Jedoch blieb die Toxinproduktion stets unbeständig und ließ der Erfolg viel zu wünschen übrig. GRASSBERGER & SCHATTENFROH fanden dann im Jahre 1902, daß der Rauschbrandbacillus in Bouillon unter Zusatz von gärfähigen Substanzen ein sehr starkes Toxin bildet, das in seiner Wirksamkeit den übrigen bisher bekannten Lösungen echter Bakterientoxine nicht nachstand. Eine Giftlösung mit der Dosis letalis minima von 0,01 ccm für Meerschweinchen von 250 g wird als Normalgiftlösung bezeichnet. Durch Behandlung von geeigneten Versuchstieren, namentlich Rindern, mit ihren hochwirksamen Toxinen, besonders 5-fachem und 20-fachem Normalgift (Dosis letalis minima = 0,002 bzw. 0,0005 ccm), konnten sie sehr hochwertige Sera herstellen. Die Wertigkeit wird durch den einfachen Toxin-Antitoxinmischungsversuch bestimmt. Ein Serum beispielsweise, von dem 0,0025 ccm genügt, um 1,0 ccm Normalgift zu neutralisieren, besitzt den Wert eines 400-fachen Normalserums. Zur Herstellung der Gemische benutzten GRASSBERGER & SCHATTENFROH stets 1,0 ccm Giftlösung. Die Aichung der Giftlösungen wird sehr erleichtert durch die fast unbegrenzte Haltbarkeit des Antitoxins, wenn es unter Chloroformzusatz in wohlverschlossenen und zugeschmolzenen Glasgefäßen in der Kälte konserviert wird. FOTH gewinnt sein Immunserum durch Behandlung der Tiere mit einem aus Sporen und hochwirksamen Stoffwechselprodukten bestehenden wasserlöslichen eiweißreichen Alkoholpräzipitat. Die Auswertung geschieht mit ein- und mehrfachen Prüfungsdosen von Standardprüfungswert, indem die zur Paralysierung der Mindestdosis und des Mehrfachen dieser Prüfungsdosis nötige Serummenge am Meerschweinchen austitriert wird.

Die Wertbemessung des Schlangengiftantitoxins.

Das Schlangengiftantitoxin wird hauptsächlich vom Institut Pasteur in Lille, außerdem von einigen Speziallaboratorien in Britisch-Indien sowie in Nordamerika und Brasilien hergestellt. Da die zu ihrer Herstellung nötigen Schlangengifte verschieden in ihrer Zusammensetzung und Wirkung sind, je nachdem sie von den Colubriden oder Viperiden stammen, sind erklärlicherweise auch die betreffenden Antitoxine wirksam nur gegen ihr spezifisches Toxin. So sind die mit Giften amerikanischer Viperiden hergestellten Sera unwirksam gegen das Toxin der giftigen Colubridenarten, da die Wirksamkeit des ersteren Giftes auf seinem Gehalt an Hämorrhagin und Hämolysin beruht, während das Colubridengift daran arm und reich ist an neurotoxischen Substanzen.

Die Methoden der Wertbemessung dieser Sera sind verschieden. Fraser wandte für die Bewertung seines durch Immunisierung von Pferden gewonnenen Serums die Mischungsmethode an. Als Versuchstiere dienten Kaninchen und wurde zu den Mischungen die 1-fache, $1^1/_2$-fache, 2-, 3-, 4-, 5-, 8- und 10-fache sicher tödliche Minimaldosis verwendet. Von jeder Giftdosis wurde eine Reihe mit abgestuften Serummengen angelegt, so daß sich leicht berechnen ließ, wieviel Serum nötig ist, um gegen die 1—10-fache tödliche Dosis für 1 kg Lebendgewicht Kaninchen zu schützen. Weil die Bindung zwischen Toxin und Antitoxin nicht sofort erfolgt, muß das Gemisch vor der Injektion stehen bleiben.

Eine andere Methode stammt von Myers, der zur Prüfung des Serums die 10-fache Giftdosis empfohlen hat. Als Immunitätseinheit bezeichnet er diejenige Menge Serum, welche die 10-fach tödliche Dosis Toxin für eine Maus von 15 g absättigt. Da man jetzt über wirksames und hochwertiges Serum verfügt, wird sich bei geeigneter Technik die ursprünglich der Methode anhaftende Fehlergrenze von 15 Proz. wesentlich verringern lassen.

Calmette prüft den Schutzwert des Serums an Kaninchen, indem er dem Versuchstier erst 2 ccm Serum in eine Ohrvene injiziert und 2 Stunden später diesem und einem Kontrolltier 1 mg Gift, wonach letzteres bei intravenöser Applikation innerhalb 30 Minuten und bei subkutaner Einverleibung nach 2—3 Stunden zugrunde gehen muß. Zur Festsetzung der Immunisierungseinheit wird erst die Dosis letalis minima certe efficax des Giftes ermittelt. Dann wird eine Reihe Kaninchen mit abgestuften Mengen des zu prüfenden Serums behandelt, wonach die einfach tödliche Toxindosis injiziert wird. 1 I.E. wird repräsentiert durch 1 ccm Serum, das gegen den Tod von 1 g Kaninchen schützt. Schützt es z. B. ein Tier von $1^1/_2$ kg, so enthält das Serum 1500 I.E. Als therapeutisch brauchbar wird von Calmette ein Schlangengiftantitoxin (Antivenin) bezeichnet, wenn 2,5 ccm davon 1 mg Cobragift im Gemisch soweit zu neutralisieren vermag, daß keine Vergiftungserscheinungen auftreten und wenn 2 ccm des Serums bei subkutaner Einverleibung ein Kaninchen gegen die Wirkung von 1 mg nach 2 Stunden beigebrachten Toxins vollkommen zu schützen vermögen. Noch eine andere Methode benutzt Calmette zur Bestimmung des Antitoxingehalts, indem er weißen Mäusen $^1/_{10}$ mg (in 1-prom. Lösung) Gift + steigende Mengen Serum injiziert zur Feststellung des Gemisches in vitro, das eine Maus nicht mehr tötet. Hierbei darf die Serummenge 0,03 ccm nicht übersteigen, sonst ist das Serum nicht vollwertig. Bei Meerschweinchen gilt in gleicher Weise als höchstzulässiges Prüfungsgemisch 5 mg Gift + 1,2 ccm Serum. Von Wichtigkeit ist die Technik bei der Bereitung der zur Titerbestimmung dienenden Giftlösungen, die nach Calmette folgendermaßen sich gestaltet: 0,1 g trockenes Cobragift, genau gewogen, wird in 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung gelöst. Nach völliger Lösung wird das Reagenzglas mit der Lösung für $^3/_4$ Stunde in ein 72° heißes Wasserbad gestellt. Nach Ausfall der atoxischen Albumine wird steril filtriert, das Filtrat in Glasampullen eingeschmolzen und kühl und dunkel aufbewahrt.

Die Wertbemessung des Heufieberantitoxins.

Dunbar gelang es durch Vorbehandlung von Pferden mit dem aus Roggenpollen hergestellten Toxin ein antitoxisches Heufieberserum herzustellen. Dasselbe kommt (fabrikmäßig von der Firma Schimmel & Co. in Leipzig-Miltiz

dargestellt) in den Handel als „Pollantin flüssig" mit 0,25 Proz. Phenolzusatz, oder als „Pollantin Pulver" nach Trocknung im Vakuum bei 45°. Zur Prüfung seines Wirkungswertes hat DUNBAR folgende Methode angegeben. Als Testgiftdosis dient die geringste Menge der spezifischen Toxinverdünnung, die bei Heufieberkranken die charakteristischen Heufiebersymptome an der Conjunctiva hervorzurufen vermag. Zu dieser konstanten Giftdosis wird das Antiserum in fallenden Mengen zu gleichen Teilen hinzugesetzt. Die Mischung wird dann 1 Stunde bei 37° der Bindung überlassen. Die stärkste Serumverdünnung, die nach Einträufelung des Gemisches in den Conjunctivalsack das Toxin bis zur Reaktionslosigkeit zu neutralisieren vermag, gibt die Wertigkeitszahl an. Die in den Handel gelangenden Sera müssen die Neutralisierung mindestens in 30-facher Verdünnung bewirken, also 30-fach sein. Diese von DUNBAR und PRAUSNITZ stets angewandte Bewertungsmethode soll mit einer Fehlergrenze von 10 Proz. arbeiten.

Demgegenüber bestreiten WEICHARDT und WOLFF-EISNER den antitoxischen Charakter dieses Serums, sondern erklären es für zytolytisches Serum.

Die Wertbemessung des Antiabrins, -ricins und -crotins.

Zur Erzeugung dieser Immunsera dienen Antigene pflanzlicher Natur. Praktische Bedeutung kommt wohl nur dem Antiabrin zu, das erzielt wird durch Immunisation von Versuchstieren mit dem aus dem Samen der Jequirity- oder Paternosterbohne (Abrus precatorius) gewonnenen Abrin. Wie bei allen antitoxischen Seris kann auch hier natürlich der Antitoxingehalt des Blutserums abrin-immuner Tiere dadurch bestimmt werden, daß z. B. an weißen Mäusen nach subkutaner Injektion von Gemischen, in denen die ermittelte Testgiftdosis $^1/_2$ Stunde lang der Bindung mit abgestuften Antitoxinmengen ausgesetzt war, diejenige Serummenge bestimmt wird, die gerade noch genügt, um die Testgiftdosis unschädlich zu machen. Eine andere, sehr einfache und genaue Wertbestimmung des Antiabrins stammt von RÖMER, der sich wegen der Bedeutung des Serums für die Augenheilkunde eingehend damit beschäftigt hat. Er benutzte das für Abrin sehr empfindliche Kaninchenauge als Indikator für den Antitoxingehalt des Antiabrins. Die nach Abrineinträufelung am Auge stets auftretende sehr charakteristische Entzündung bleibt fort, sobald zum Toxin die zur Neutralisation erforderliche Antitoxinmenge zugesetzt wird. Um die Entzündungserscheinungen klinisch auch dann noch deutlich zu machen, wenn auch nur ein geringes Quantum Antitoxin zur vollständigen Bindung fehlt, arbeitete RÖMER nicht mit der einfachen Prüfungs-Testgiftdosis, sondern mit einem Multiplum derselben. In diesem Falle bleibt natürlich, auch wenn nur ein Bruchteil der Bindung entgangen ist, stets noch soviel freies Toxin übrig, um eine zur Sichtbarmachung genügende Entzündung hervorzurufen. Als Testgiftdosis bewährte sich RÖMER am besten das 10-fache der für Mäuse tödlichen Minimaldosis, da dies die äußerste Giftgrenze darstellt, die vom Kaninchenauge noch ohne Gefahr für die Cornea vertragen wird, so daß selbst dann, wenn keine Gifteinheit infolge mangelnden Antitoxins zur Bindung gelangt, die Tiere nicht verunstaltet werden und Tiermaterial gespart wird. Die Entscheidung ist bereits nach 15—20 Stunden ermöglicht, wenn es sich um Bestimmung nur der engeren Grenzwerte handelt. Jedoch erscheint die Methode auch genügend, um bei geeignetem Variieren der Toxin-Antitoxingemische eine genauere Titerstellung des Abrinheilserums zu erzielen.

Die Wertbestimmung des Antiricins und Anticrotins regelt sich ohne weiteres nach den allgemein für die antitoxischen Sera früher aufgestellten Regeln (siehe allgemeiner Teil, S. 1177).

II. Die Wertbemessung der „antibakteriellen" Sera.

Nach den vorausgeschickten allgemeinen Bemerkungen ist bei den antibakteriellen (antiinfektiös wirkenden) Immunseris die Wertbemessung im Tierversuch (Schutzwirkung gegen die nachfolgende Infektion mit lebenden Krankheitserregern) vorzuziehen. Eine derartige Prüfung ist indessen nur bei einer bestimmten Anzahl der Sera möglich und üblich (Gruppe a). Bei einer Reihe anderer Seris hat sich gezeigt, daß höchstwahrscheinlich ihre Wirkungsweise keine rein antibakterielle (antiinfektiöse), sondern zugleich eine antitoxische (bzw. anti-endotoxische?) ist oder daß in ihnen bestimmte

Antikörper (z. B. Bakteriotropine) nachweisbar sind, denen eine besondere Rolle bei der Schutzwirkung zugesprochen wird (Gruppe b). Demgemäß hat man natürlich bei diesen Seris die Wertbemessungsmethoden auf die Ermittelung des Gehalts an diesen Antikörpern (Antitoxine bzw. Bakteriotropine usw.) ausgebaut, wobei bei einigen Seris noch der Umstand mit ins Gewicht fiel, daß geeignete Versuchstiere zu Infektionsversuchen nicht zur Verfügung standen. Zu der erwähnten Gruppeneinteilung ist übrigens noch zu bemerken, daß diese eine von uns rein willkürlich gewählte ist, da die Frage der Träger der spezifischen Wirksamkeit bei den meisten antibakteriellen Seris heute noch nicht als endgültig gelöst angesehen werden kann.

In der Gruppe b ist auch das Milzbrandserum aufgeführt. Bei diesem Serum, das in der Praxis sich zweifellos bewährt hat, ist es trotz zahlreicher Versuche bisher nicht gelungen, eine quantitativ arbeitende Wertbemessungmethode zu ermitteln.

Als Anhang folgt eine kurze Besprechung über die Wertbemessung einiger Sera gegen Infektionskrankheiten mit noch unbekannten Erregern.

a) Prüfung des „Schutzwertes im Tierversuch".

1) Die Wertbemessung des Rotlaufserums.

Als Versuchstiere für die Wertbemessung des Rotlaufserums kommen in Betracht das Schwein, das Kaninchen, die Taube und die Maus, und zwar sowohl die graue Hausmaus wie die weiße Laboratoriumsmaus. Lorenz, von dem die erste Wertbemessungsmethode stammt, machte seine Serumprüfungen an grauen Mäusen in folgender Weise. Die Versuchstiere erhielten subkutan in eine Hauttasche in der Gegend der Schwanzwurzel 0,01 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur und gleich danach ebenfalls subkutan fallende Dosen (0,005 —0,01—0,015) des zu prüfenden Serums. Das Serum mußte so mindestens in der Menge von 0,01 auf 10 g Mäusegewicht eine Maus gegen eine Infektion mit 0,01 Rotlaufkultur schützen. Voges & Schütz nahmen die Prüfung des Schutzwertes auch an Mäusen vor, aber mit der Abänderung, daß sie Serum und Kultur (0,1 ccm = ca. 110-fache tödliche Dosis) gemischt gleichzeitig subkutan injizierten.

Tauben als Prüfungstiere benutzt Leclainche. Die Injektion der Serum-Kulturmischung erfolgt intramuskulär. Er verlangt von einem brauchbaren Immunserum, daß es in der Dosis von $^1/_2$ ccm gegen 1 ccm einer virulenten Rotlaufkultur schützt, welche Kontrolltauben in 2—3mal 24 Stunden tötet.

Eine Modifikation dieses Verfahrens stellt die Methode von Deutsch dar. Dabei wird je 0,5 ccm virulenter, 36-stünd. Rotlaufkultur mit fallenden Mengen Rotlaufserums 5 Minuten lang sensibilisiert und danach das Gemenge 300 bis 400 g schweren Tauben in den Brustmuskel injiziert. Soll der Schutzwert genügen, so muß 0,5 ccm des fraglichen Serums ausreichen, um die Impfdosis zu neutralisieren und das Tier zu retten, während die Kontrollen nach 2 bis $2^1/_2$ Tagen ihrer Infektion unterliegen. Schnürer wertet das Rotlaufserum ebenfalls an Tauben aus. Serum- und Kulturinjektion geschieht getrennt. Während anfangs 0,5, 0,25, 0,1 und 0,05 ccm Serum gemischt mit je 0,5 ccm einer 48-stündigen Rotlaufkultur intramuskulär einverleibt wurde, erhöhte er bei der getrennten Beibringung die Serumgaben auf 0,8, 0,4, 0,16 und 0,08 ccm. Als Auswertungskultur

bediente er sich der Taubenpassage des vorhergegangenen Versuches. Die Virulenz soll eine recht konstante sein und die Kontrollen sehr regelmäßig am 3. bis 4. Tage der Infektion erliegen. Ein atypischer Ausfall soll bei dieser Wertbemessungsmethode sehr selten sein.

Bei der staatlichen Prüfung der Rotlaufsera in Frankfurt a/M. geschah die Ausführung derselben ursprünglich so, daß eine immer gleichbleibenden Menge Bouillonkultur gemischt mit fallenden Mengen Serum einer Reihe von Mäusen subkutan einverleibt wurde. Diejenigen Mäuse, welche nach 10 Tagen noch gesund waren, wurden als maßgebend angesehen und nach der zu diesem Schutze nötig gewesenen Serummenge der Wert des Serums bezeichnet. Da bei dieser Methodik trotz größter Sorgfalt in der Ausführung der Prüfung nicht immer gleichmäßige Prüfungsreihen erzielt werden konnten, so suchte Marx dem Uebelstande durch eine Verbesserung der Methode abzuhelfen. Es ergab sich ihm als Ursache der Störungen die mangelhafte und langsame Komplettierung des Rotlaufserums durch den Organismus der Maus. Ehe das mit der Kultur gemischte injizierte Serum im Körper aktiviert wurde, vergingen anscheinend mehrere Stunden, währenddessen die Bakterien reichlich Zeit zur Vermehrung im Tierkörper gefunden hatten. Das später aktivierte Serum fand dann, den individuellen Verhältnissen entsprechend, durchaus verschiedene Mengen Kultur vor, wodurch, wie anzunehmen war, die störenden Unregelmäßigkeiten entstanden. Marx versuchte nun zunächst das inaktive Rotlaufserum durch natives komplementhaltiges zu aktivieren, was aber nicht gelang. Er änderte dann die bisherige Prüfungsmethode derart, daß den grauen Mäusen zuerst subkutan das Serum und 24 Stunden später die Kulturdosis einverleibt wurde, und zwar intraperitoneal, damit „die Bakterien in einer Weise dem Tiere zugeführt werden, daß sie der Wirkung des Immunkörpers sofort unterliegen und eine Wucherung ausgeschlossen wird.“ Später wählte man anstatt der grauen weiße Mäuse, weil bei ihnen die Infektion bereits 1 Stunde nach der Seruminjektion geschehen kann, sie also anscheinend das Immunserum schneller aktivieren wie die grauen Mäuse.

Die amtliche Rotlaufserumprüfung, die bisher nur eine fakultative ist und der zurzeit noch nicht alle fabrizierten Rotlaufsera*) unterliegen, gestaltet sich nach der Marxschen Methode folgendermaßen:

Es werden zwei Prüfungsreihen angesetzt, eine mit Standardserum — das bei jeder Prüfung stets frisch gelöst wird — und eine zweite mit dem zu prüfenden Rotlaufserum —, wobei sich der Grad der Verdünnung nach den Angaben der Fabrik richtet. Das Standardserum ist in der für jede Prüfung nötigen Menge von 0,6 ccm (= 0,06 Trockenserum) in Ehrlichschen Vakuum-Trockenapparaten eingeschlossen und hat den konventionell angenommenen Wert von 100 I.E. in 1 ccm**). In der Regel schützen 0,015 ccm dieses Standardserums gegen die folgende Infektion mit der Prüfungsdosis

*) Staatlich geprüft werden zurzeit die Rotlaufsera aus den Farbwerken in Höchst, dem Pharmazeut. Institut L. W. Gans-Oberursel, dem Serumlaboratorium Ruete Enoch in Hamburg und dem Seruminstitut Boese in Thorn.

**) D. h. Schutzwert in der Dosis von 0,01 gegen die nachfolgende tödliche Dosis lebender Bakterien.

(= $^1/_{100}$ ccm einer virulenten 24-stündigen Bouillonkultur). Um alle Uebergänge von L+ bis L_0 in den Versuchsreihen vorzufinden, werden daher folgende Verdünnungen von Standardserum angewandt:

0,005 = 0,5	der Verdünnung	1 : 100
0,008 = 0,4	„ „	1 : 50
0,01 = 0,5	„ „	1 : 50
0,015 = 0,75	„ „	1 : 50
0,02 = 0,4	„ „	1 : 20
0,03 = 0,6	„ „	1 : 20

Ist der Titre des zu prüfenden Serums ebenfalls als 100-fach*) angegeben, so hat man dementsprechend mit den gleichen Dosen und Verdünnungen zu arbeiten.

Mit jeder Serumdosis werden zwei weiße Mäuse subkutan injiziert. Nach 1 Stunde folgt zugleich mit der Infektion von zwei Kontrollen die intraperitoneale Infektion der Tiere mit $^1/_{100}$ ccm 24-stündiger Bouillonkultur (in praxi 0,3 ccm der Verdünnung $^1/_{30}$).

Verlaufen die Versuchsreihen regelmäßig, so müssen die Kontrollen in 2 × 24 Stunden, spätestens in 3 × 24 Stunden sterben. Außerdem müssen von den mit Standardserum behandelten Tieren diejenigen bis 0,01 ccm mit einer Verzögerung von einigen Tagen eingehen, während alle anderen Tiere davonkommen sollen, und zwar zeigen in der Regel die Tiere mit 0,015 noch deutliche, die mit 0,02 kaum noch Krankheitserscheinungen. Die eingegangenen Tiere werden seziert, um interkurrente Krankheiten als Todesursache auszuschließen.

Die Beobachtung der Versuchstiere wird 8 Tage lang fortgeführt, der Prüfungsabschluß findet demnach am 9. Tage statt. Entspricht in dem oben angegebenen Falle z. B. das 100-fache Serum seinem Titre, so muß die zweite Versuchsreihe einen der ersten Reihe vollständig parallelen Versuchsverlauf zeigen. Sterben von dieser Reihe noch die Tiere mit 0,015 ccm, so ist das Serum nicht vollwertig**).

Neuere Untersuchungen von Neufeld & Kandiba lassen es wahrscheinlich erscheinen, daß die Wirkung des Rotlaufserums — wenigstens in der Hauptsache — auf Tropinen beruht. Die Ansicht von Spät, daß es rein antiaggressiv wirkende und weder im Tierversuch noch im Reagenzglas nachweisbare Antikörper enthalte, fanden sie nicht zutreffend, insofern als sie in vivo und in vitro spezifische Phagocytose nachweisen konnten (in Bestätigung früherer Versuche von Mesnil).

2. Die Wertbestimmung des Schweineseucheserums.

Wassermann & Ostertag lassen ein „Schweineseucheserum" herstellen, das insofern von den anderen Seris abweicht, als zur Immunisierung der Tiere möglichst zahlreiche Stämme des Bacillus suisepticus von möglichst verschiedener Provenienz gewählt werden. Zu diesem Immunisierungsverfahren waren sie auf Grund von Beobachtungen gekommen, bei denen sich gezeigt hatte, daß Schweineseuchesera zwar gegen den homologen Stamm wirksam waren, dagegen nicht gegen andere Stämme derselben Bakterienart schützten. Die Ergebnisse ihrer

*) Bestimmungsgemäß müssen alle Rotlaufsera 100-fach sein.

**) Da es vorkommen kann, daß einmal ein Tier „ausfällt" (z. B. infolge Verletzung bei der Kulturinjektion oder weil das Tier latent krank war), so sind für jede Dosis immer zwei Tiere vorgesehen.

Versuche wurden später von Bruck bestätigt. Für das Verhalten der Sera geben v. Ostertag & v. Wassermann folgende Erklärung: das Bakterienprotoplasma ist nicht als eine biologische Einheit aufzufassen, sondern setzt sich aus einzelnen Komponenten zusammen. Diese Komponenten können in relativ weiten Grenzen schwanken. Alle Schweineseuchebakterien haben zwar gemeinsame dominante Rezeptoren, jede einzelne besitzt aber Partialrezeptoren, die bei den einzelnen Stämmen erheblich voneinander abweichen. Bei der Immunisierung mit derartigen Bakterien (z. B. Schweineseuche) löst jede Komponente durch Bindung an den betreffenden Rezeptor einen ihr entsprechenden Antikörper (Ambozeptor) aus, so daß also der im Serum auftretende gesamte Immunkörper sich aus einzelnen geschiedenen Immunkörpern (Partialimmunkörpern) zusammensetzt. Dementsprechend resultiert bei der Immunisierung mit nur einem Stamm ein Serum, das neben den allen Schweineseuchebakterien gemeinsamen Ambozeptoren eine bestimmte Anzahl Partialambozeptoren enthält, die nur für die Rezeptoren des Ausgangsstammes passen. Infolgedessen wird ein solches Serum nur gegen die Ausgangsstämme oder zufällig gleich gebaute Stämme wirksam sein können, während es gegenüber einer großen Reihe anderer Stämme wenig oder gar nicht wirksam sein wird. Um diesem Uebelstande zu begegnen, haben v. Ostertag & v. Wassermann die Immunisierung eines Tieres mit verschiedenen oder die Mischung verschiedener Sera, die mit verschiedenen Stämmen gewonnen sind, vorgeschlagen. Sie nennen ein solches Serum „multipartial". Es setzt sich im Gegensatz zu dem nur mit einem Stamme gewonnenen Serum aus einer weit größeren Zahl verschiedener Partialteile zusammen. Letzteres (das monovalente Serum) wirkt, wenn es zufälligerweise einen Stamm trifft, auf den seine Partialambozeptoren passen, bereits in geringeren Mengen als ein multivalentes, dafür gibt es aber zahlreiche Stämme, bei denen es ungenügend wirksam sein muß, da deren individuell schwankende Nebenrezeptoren in ihm ungenügend vertreten sind. Das multipartiale Serum wird dagegen den einzelnen Stamm zwar erst in etwas höherer Konzentration beeinflussen, dafür hat es aber den Vorteil, sofern es genügend multipartial ist, daß kaum ein Stamm vorkommen wird, bei dem es infolge seines großen Gehaltes an den verschiedenen Nebenrezeptoren keine schützende Wirkung ausübt.

Zu bemerken ist dabei, daß v. Wassermann & v. Ostertag die Bezeichnung „multipartial" gebrauchten, im Gegensatz zu den schon früher von Denys & van de Velde (beim Streptokokkenserum) und von Lignières & Spitz (beim Sérum polyvalent contre les Pasteurelloses) gewählten Ausdruck „polyvalent". Erstere bezeichneten als „polyvalent" Sera, die mit Bakterien derselben Gruppe, die aus klinisch verschiedenen Krankheitsfällen oder von verschiedenen Tierarten herstammten, gewonnen wurden, letztere gebrauchen diesen Ausdruck für solche Immunsera, die gegen „alle" Pasteurellosen wirksam sein sollen. Im rein prüfungstechnischen Sinne verstehen wir unter polyvalent solche Sera, die im Prüfungsversuch gegen die verschiedensten Stämme derselben Bakterienart schützen. Dabei ist es im Grunde gleichgültig, wie diese Sera gewonnen werden. Für den Fall, daß jemand zur Immunisierung einen besonders geeigneten Stamm wählt, dessen Rezeptorenapparat besonders günstig gebaut ist, kann er unter Umständen auch so ein „polyvalentes" Serum gewinnen.

In der Regel werden aber nur „multipartiale“ Sera „polyvalent“ wirksam sein. Soll ein Serum prüfungstechnisch als „polyvalent“ gelten. so muß es dementsprechend auch gegen verschiedene Stämme geprüft werden.

Die Prüfung des Wassermann-Ostertagschen Serums geschieht infolgedessen in der Weise, daß seine Schutzwirkung im Vergleich mit einem Test(Standard)serum gegen ein Gemisch von acht verschiedenen Kulturen geprüft wird, wie dies das folgende Protokoll zeigt.

Standserum	Serumdosis	Zu prüfendes Serum
2 Mäuse	0,005 = 0,5 $^1/_{100}$	2 Mäuse
2 „	0,0075 = 0,75 $^1/_{100}$	2 „
2 „	0,01 = 0,5 $^1/_{50}$	2 „
2 „	0,015 = 0,3 $^1/_{20}$	2 „
2 „	0,02 = 0,4 $^1/_{20}$	2 „
2 „	0,03 = 0,6 $^1/_{20}$	2 „

Nach 24 Stunden erhalten alle Mäuse zugleich mit 2 Kontrolltieren 0,3 ccm eines Bakteriengemisches, das aus acht verschiedenen Bouillonkulturen zusammengesetzt ist. Die einzelnen Kulturen werden vorher in dem Verhältnis von 1:30 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, so daß also die Tiere $^1/_{100}$ ccm Kultur eines die Kontrollen in 2—3 Tagen akut tötenden Bakteriengemisches enthalten.

Die Beobachtungsdauer der Tiere beträgt 10 Tage.

Andere Schweineseuchensera, z. B. das Suisepsin, werden in gleicher Weise geprüft, indessen wird hier die Prüfungskultur nur aus einer Bakterienkultur gewonnen.

3. Wertbemessung des Pestserums.

Die Bestimmung des Wirkungswertes beim Pestserum erfolgt im Institut Pasteur an Mäusen, und zwar wird einmal die Schutzwirkung*) geprüft und zweitens seine Heilwirkung**). Schon die Deutsche Kommission fand bei der Nachprüfung diese Methode unzulässig; spätere Erfahrungen deutscher Autoren (R. Koch, v. Behring, R. Pfeiffer, Kolle & Martini***) lauteten fast sämtlich gleich wenig günstig. Besser eigneten sich zur Wertbemessung nach Beobachtungen der Deutschen Kommission Affen (braune Affen, Makaken). Besonders die Arbeiten Kolles und seiner Mitarbeiter Otto & Hetsch haben dann gezeigt, daß die beste Wertbemessungsmethode die Prüfung des Schutzwertes an Ratten ist. Das Serum wird intraperitoneal injiziert, die Infektion erfolgt am besten gleichzeitig durch Stich mit infizierter Hohlnadel in die Schwanzwurzel. Zu empfehlen sind nicht zu kleine Versuchreihen und Ansetzen je zweier Tiere für jede Serumdosis. Daß auf diese Weise der Vergleich von Serumproben verschiedener Herkunft möglich ist, zeigen die Versuche von Kolle & Otto. Zu bemerken ist allerdings, daß ein absolut sicherer Schutz selbst mit großen Dosen nicht immer erzielt wird, da die individuellen Schwankungen der Tiere in ihrer Empfänglichkeit gegenüber der Pestinfektion auch bei den Ratten noch ziemlich groß sind.

*) Serum in abgestuften Mengen subkutan oder intraperitoneal, Infektion 24 Stunden später mit infizierter Hohlnadel durch Stich in die Schwanzwurzel.

**) Infektion mit infizierter Hohlnadel, 16 Stunden darauf Serum in fallenden Dosen subkutan.

***) Klinisches Jahrbuch, 1902.

4. Wertbemessung des Geflügelcholeraserums.

Zur Wertbemessung eignen sich einerseits Kaninchen, Mäuse usw., sowie andererseits — wenn auch wohl weniger — Hühner, Enten und Tauben. Um stets eine genau dosierte Infektionsmenge zu haben, empfiehlt sich gegenüber der Infektion durch Fütterung, die durch Injektion bestimmter Mengen lebender Kultur.

Das von den Höchster Farbwerken unter der Bezeichnung Galloserin in den Handel gebrachte Serum wird im Vergleich zu einem Standardserum im Frankfurter Institut in der Weise geprüft, daß weißen Mäusen fallende Dosen Serum (0,005—0,0075—0,05—0,015 —0,02—0,03) subkutan injiziert werden, und die Tiere 24 Stunden später (zusammen mit 2 Kontrollen) durch $^1/_{100}$ ccm einer virulenten Hühnercholerakultur intraperitoneal infiziert werden.

Die Beobachtungsdauer beträgt 10 Tage.

5. Die Wertbemessung des Antistreptokokkenserums.

Die Wertprüfung dieses Serums ist verschieden je nach der Art der Darstellung. Das von Menzer sowie von Moser mit möglichst vielen, direkt vom Menschen stammenden Originalstämmen ohne Tierpassage hergestellte Streptokokkenserum kann am Tier überhaupt nicht geprüft werden. Vor dem Gebrauch findet eine Prüfung beim Menschen am Krankenbett statt. Als Normalserum wird von Menzer ein Serum bezeichnet, das in der Menge von 1 ccm bei chronischen Streptokokkeninfektionen eine sichtbare lokale und allgemeine Reaktion hervorzurufen imstande ist.

Die anderen Streptokokkensera werden an weißen Mäusen geprüft. Es sind dies das Höchster Serum (nach Meyer-Ruppel) und das Scheringsche Serum (nach Aronson), welch letzteres der (provisorischen) staatlichen Kontrolle unterstellt ist.

Meyer und Ruppel, die das Serum nach erzeugter Grundimmunität mit Passagestämmen lediglich mit virulenten, vom Menschen stammenden Originalstämmen herstellen, verlangen vom Streptokokkenserum, daß es hochwertig und polyvalent sei. Demgemäß erstreckt sich ihre Prüfung auf eine Schutzwertbestimmung 1) gegen die Passagestämme, welche dem Pferde die Grundimmunität verliehen haben; 2) gegen die zur Immunisierung gebrauchten menschlichen Originalstämme und 3) gegen andere, beim Immunisierungsakt nicht verwendete fremde Streptokokkenstämme. Die Seruminjektion geschieht präventiv subkutan, die Infektion intraperitoneal. Versuchstiere sind weiße Mäuse. Das Höchster Serum enthält 20—40 I.E. in 1 ccm. Es vermag also in der Verdünnung 1:2000 bis 1:4000 eine Maus vor der folgenden Infektion mit der 10- bis 100-fach tödlichen Kulturdosis zu schützen.

Anders verfährt Neufeld, der den Mäusen gleichbleibende Serummengen und 24 Stunden später abgestufte Kulturmengen (0,00001 bis 0,1 ccm) gibt.

Aronson prüft die Wertigkeit des Streptokokkenserums mittels eines für Mäuse hochvirulent gemachten Stammes. Als Normalserum bezeichnet er ein Serum, von dem 0,01 ccm eine Maus gegen die 10- bis 100-fach tödliche Dosis schützt. 1 ccm dieses Serums enthält 1 I.E. Aronson verwendete zur Immunisierung der Pferde durch Tierpassagen hochvirulent gemachte Steptokokkenkulturen und außerdem direkt vom Menschen stammende, gleichzeitig (ohne Tierpassage)

für Tiere virulente Stämme, so daß demnach beide wirksamen Quoten im Tierversuch zur Bewertung gelangen könnten. Er prüft sein Serum an weißen Mäusen, denen das Serum in fallenden Dosen subkutan und 24 Stunden später die 10- bis 100-fache sicher letale Dosis intraperitoneal gegeben wird.

Unter Zugrundelegung dieser Methode geschieht die amtliche Wertbemessung, wobei als Maßstab ein Standardserum mit dem konventionell angenommenen Titer von 20 I.E. dient, und zwar in folgender Weise:

Zur Wertprüfung werden 4 Parallelreihen mit fallenden Dosen Serum von 1:500 bis 1:6000 (subkutan injiziert) angesetzt. Reihe 1 + 3 werden vorbehandelt mit dem Standardserum, Reihe 2 + 4 mit dem zu prüfenden Serum. 24 Stunden später wird in den ersten beiden Parallelreihen (1 + 2) die Infektion mit $^1/_{100\,000}$, in den beiden anderen Reihen mit $^1/_{10\,000}$ ccm intraperitoneal vorgenommen, und zwar von einer Kultur, die noch in der Verdünnung 1:1000000 weiße Mäuse akut innerhalb 24—48 Stunden tötet. Die Ausführung von zwei Doppelreihen ist einmal nötig, weil sich gezeigt hat, daß die Wirkung der Streptokokkensera bei der Anwendung verschieden starker Infektionen oft eine verschiedene ist, und daher sich eine genaue Wertbemessung meist nur bei einer bestimmten Infektionsdosis ausführen läßt, und andererseits, weil die Kulturen häufig starke Virulenzschwankungen aufweisen.

Wie die nunmehr zahlreich ausgeführten Prüfungsversuche ergeben haben, läßt sich nach der von Aronson ausgearbeiteten Methode in der Tat die Wertbemessung eines Antistreptokokkenserums mit genügender Genauigkeit durchführen.

Zur Wertbestimmung des im Wiener K. K. serotherapeutischen Instituts erzeugten Streptokokkenserums bedient man sich ebenfalls der Aronsonschen Prüfungsmethode (Schwoner).

Ganz neuerdings veröffentlicht Spiess Untersuchungen von Ruppel über die Prüfung des Antistreptokokkenserums gegen einen bestimmten Stamm. Zur Feststellung, ob das Antistreptokokkenserum Höchst gegen die von Anginen herstammenden Streptokokken wirksam sei, wurden Reinkulturen davon gewonnen. Dabei zeigten sich hauptsächlich 2 Typen, und zwar 1) meistens kettenbildende Streptokokken und 2) seltener Streptokokken von der Klasse des Streptococcus viridans. Während die ersteren für weiße Mäuse wechselnde, meist geringe (1:10 bis 1:100) Virulenzgrade zeigen, haben die Stämme des Streptococcus viridans gar keine oder nur ganz geringe Tierpathogenität. Beim Titrieren des Höchster Streptokokkenserums gegen die Stämme der 1. Kategorie zeigte es sich meist wirksam, allerdings waren zur Neutralisierung der zehnfachen tödlichen Dosis der verschiedenen Kulturen oft sehr wechselnde Mengen des Antistreptokokkenserums nötig. So zeigte sich beispielsweise $^1/_{500}$ ccm des Serums hinreichend, um einen Streptokokkenstamm mit Virulenz 1:1000 in zehnfach tödlicher Dosis zu neutralisieren, während bei einem andern, weit weniger virulenten Stamm (Pathogenität nur 1:10) hierzu $^1/_{10}$ ccm desselben Antistreptokokkenserums erforderlich war. Ganz wirkungslos zeigte es sich gegen die (tierpathogenen) Anginastämme der 2. Kategorie, weshalb zur Erzeugung eines besonderen Viridans-Serums geschritten wurde, das sich gegen die wenigen mit Tierpathogenität behafteten Kulturen des

Streptococcus viridans im Prüfungsversuch an weißen Mäusen hochwirksam erwies.

6. Die Wertbemessung des Pneumokokkenserums.

Die Möglichkeit einer exakten Wertbemessung hat beim Pneumokokkenserum in den letzten Jahren erhöhte Bedeutung gewonnen, nachdem es aus dem Rahmen eines der ärztlichen Allgemeinheit fernerstehenden Mittels in der Ophthalmologie zur Behandlung des Ulcus serpens (Römer) herausgetreten und nach den Berichten zahlreicher Autoren (Crux, Knauth, Lindenstein, Monti, Winkelmann u. a.) mit Erfolg bei der Pneumonie angewendet ist. Vielleicht ist zu erhoffen, daß die Ergebnisse der Serumbehandlung noch bessere werden, wenn an Stelle der Subkutanapplikation kleiner Mengen nach dem Vorschlag von Neufeld & Händel in Zukunft die intravenöse Anwendung des Pneumokokkenserums in größeren Dosen (Beltz, Géronne, Weitz) getreten ist.

Die ersten von Emmerich sowie von Mennes hergestellten Präparate wurden in ihrer Wirksamkeit nur gegen den Stamm, der zur Vorbehandlung der serumliefernden Tiere benutzt war, geprüft. Ein polyvalentes Serum stellt das auf Römers Veranlassung von Landmann in der chemischen Fabrik von E. Merck-Darmstadt hergestellte Pneumokokkenserum dar. Anfangs bestand dasselbe aus einem Gemisch von Pferde-, Rinder- und Schafserum, das aber zunächst im Tierversuch nicht prüfbar war. Als dann zur Immunisierung eine Reihe hochvirulenter Pneumokokkenstämme benutzt wurde, war es zuweilen möglich, die Wirksamkeit des Serums auch im Mäuseversuch nachzuweisen. Doch erst nach längeren Versuchen mit besonders sorgfältig ausgewählten, auf geeigneten Nährsubstraten gezüchteten Pneumokokkenstämmen und forcierter Immunisierung der Pferde gelang es Landmann ein höherwertiges Serum zu erreichen, mit dem er bei der Prüfung regelmäßig glatte Versuchsreihen erhielt. Nachdem es so möglich geworden war, den Wirkungswert ziffernmäßig auszudrücken, wurde das Mercksche Pneumokokkenserum der (provisorischen) staatlichen Prüfung (im Kgl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.) unterstellt. Landmann bezeichnete ein Serum, von dem 0,01 ccm eine Maus gegen die 24 Stunden danach injizierte 10—100-fache tödliche Dosis lebender Kultur schützt, als ein einfaches oder normales Serum, welches in 1 ccm 1 I.E. enthält. Die Prüfung geschah unter Zugrundelegung eines Standardserums an weißen Mäusen, denen das Serum in fallenden Mengen (1:500—1:600) subkutan und die Prüfungskultur 24 Stunden später intraperitoneal in der 10-fach, 100-fach und 1000-fach tödlichen Dosis (Prüfungsreihe I—III) injiziert wurde. [Da es sich in praxi äußerst schwierig erwies, die Prüfungskultur in einer bestimmten unveränderlichen Virulenz zu erhalten, so hörte die staatliche Kontrolle des Merckschen Pneumokokkenserums bald wieder auf.] Bei der jetzt geübten Prüfung des Merckschen Pneumokokkenserums wird nach einer Mitteilung Landmanns zunächst in einem Vorversuch (s. Tabelle 1) die einfach tödliche Dosis der Prüfungskultur bestimmt. Das zu prüfende Serum wird subkutan in fallenden Mengen (s. Tabelle 2) jedesmal 5 Mäusen einverleibt, um etwaige Unregelmäßigkeiten völlig zu vermeiden. Die Kultur wird

24 Stunden danach in der 1000-fach tödlichen Dosis einverleibt. Je 3 Kontrollmäusen wird Kultur allein in der einfach bis 100-fach tödlichen Dosis intraperitoneal einverleibt, der die Tiere in 24 bzw. 48 Stunden erliegen müssen (Tabelle 3).

Tabelle 1. Bestimmung der Dosis letalis minima.

	Verdünnungsgrade der Kultur					Resultat
3 θ	0,00	03	.	.	.	+
	0,00	03	.	.	.	+
	0,00	03	.	.	.	—
4 θ	0,00	00	3	.	.	+
	0,00	00	3	.	.	+
	0,00	00	3	.	.	+
5 θ	0,00	00	03	.	.	+
	0,00	00	03	.	.	+
	0,00	00	03	.	.	—
6 θ	0,00	00	00	3	.	+
	0,00	00	00	3	.	+
	0,00	00	00	3	.	+
7 θ	0,00	00	00	03	.	+
	0,00	00	00	03	.	+
	0,00	00	00	03	.	+
8 θ	0,00	00	00	00	3	—
	0,00	00	00	00	3	+
	0,00	00	00	00	3	—
9 θ	0,00	00	00	00	03	—
	0,00	00	00	00	03	—
	0,00	00	00	00	03	—

Tabelle 2. Serum-Titrierung.

	Serummenge	Kultur			Pneumokokkenserum I	Pneumokokkenserum II	Pneumokokkenserum III
20-fach	0,0005	0,00	00	3	—	—	—
	0,0005	0,00	00	3	—	—	—
	0,0005	0,00	00	3	+	—	—
	0,0005	0,00	00	3	—	—	—
	0,0005	0,00	00	3	—	—	—
30-fach	0,00033	0,00	00	3	—	—	+
	0,00033	0,00	00	3	+	—	+
	0,00033	0,00	00	3	—	—	—
	0,00033	0,00	00	3	+	—	+
	0,00033	0,00	00	3	—	—	+
40-fach	0,00025	0,00	00	3	—	—	+
	0,00025	0,00	00	3	+	+	+
	0,00025	0,00	00	3	+	+	+
	0,00025	0,00	00	3	+	+	+
	0,00025	0,00	00	3	+	+	+

Es ist also:

Pneumokokkenserum	I	knapp	30-fach
„	II		30-fach
„	III		20-fach

Tabelle 3. Kontrollen.

5 θ	0,00	00	03	.	+
	0,00	00	03	.	+
	0,00	00	03	.	+
6 θ	0,00	00	00	3	+
	0,00	00	00	3	+
	0,00	00	00	3	+
7 θ	0,00	00	00	03	+
	0,00	00	00	03	—
	0,00	00	00	03	+

Zur Prüfung des in den Höchster Farbwerken dargestellten Pneumokokkenserums dient nach einer Mitteilung Ruppels folgendes Verfahren: Zur Einstellung der Prüfungskultur werden von 24-stündigen Serumbouillonkulturen Verdünnungen folgenden Grades hergestellt: 1:5 — 1:50 — 1:125 — 1:250 — 1:500 — 1:5000. Von jeder dieser Verdünnungen erhält eine weiße Maus von 15—20 g Körpergewicht 0,5 ccm intraperitoneal injiziert. Die Mäuse bleiben 5 Tage in Beobachtung. Die in dieser Zeit eingehenden Mäuse werden noch als positiv gerechnet. Die Serumeinstellung erfolgt einmal gegen konstante Kulturmengen. Dazu erhält eine Reihe weißer Mäuse subkutane Injektionen von je 1 ccm der Serumverdünnungen: 1:10, 1:100, 1:250, 1:500, 1:1000, 1:2000. Die Infektion der vorbehandelten Mäuse erfolgt 24 Stunden später durch intraperitoneale Injektion mit der 10-fachen, aus dem Vorversuch ermittelten tödlichen Dosis für eine Maus. Außerdem wird das Pneumokokkenserum Höchst auch gegen wechselnde Kulturmengen eingestellt. Dazu erhalten 6 Mäuse subkutan je 1 ccm einer Serumverdünnung 1:10. Nach 24 Stunden wird intraperitoneal 0,5 ccm von den Kulturverdünnungen 1:10, 1:100, 1:125, 1:250, 1:500, 1:5000 einverleibt.

Ebenfalls an weißen Mäusen, jedoch nach einer anderen Methode, geschieht die Wertbemessung des nach den Angaben von Neufeld & Händel im Sächsischen Serumwerk hergestellten Pneumokokkenserums. Die Autoren legten besonderes Gewicht auf eine Konstanterhaltung der Virulenz der Prüfungskultur. Dazu benützten sie von menschlichen Erkrankungen stammende, für Kaninchen und besonders weiße Mäuse sehr virulente Pneumokokkenstämme. Zur Virulenzerhaltung dienen Organstücke von Tieren, die an Pneumokokkeninfektionen eingegangen sind, wozu die Organstücke in dicker Schicht im Exsikkator getrocknet aufbewahrt werden (Heim, Neufeld). Dadurch gelingt eine äußerst zuverlässige Virulenzerhaltung der zur Prüfung verwendeten Kultur für viele Monate, ja über 1 Jahr. Zum Prüfungsversuch wird dann das getrocknete Material, angefeuchtet mit einer ganz geringen Menge Bouillon (0,25 ccm), im Achatmörser fein zerrieben und einer Maus (oder einem Kaninchen) injiziert. Die mit dem Herzblut erzielte Bouillonkultur (10-proz. Serumbouillon) zeigt genau dieselbe Virulenz wie die Ursprungskultur. Bei der Prüfung, die unter Verwendung eines Standardserums von bekanntem Wertgehalt und möglichst mit doppelten Tierreihen geschehen soll, werden gleichbleibende Mengen des Serums gegen steigende Kulturmengen angesetzt. Die Applikation beider Komponenten geschieht am besten intraperitoneal. (Fast ebenso gute Resultate ergaben sich, wenn das Serum subkutan und 24 Stunden später die Kulturdosis

intraperitoneal einverleibt wird.) Im einzelnen gestaltet sich die Prüfung folgendermaßen: Zunächst wird der sog. Schwellenwert des Serums festgestellt. Es liegen nämlich nach den Untersuchungen von Neufeld & Händel, sowie denjenigen von Ungermann & Kandiba bei den Pneumokokken (Streptokokken und Rotlaufbacillen) eigenartige quantitative Bedingungen vor, insofern als bei einem bestimmten Verhältnis der Serummenge zum Körpergewicht die Wirkung der Sera sehr bald einen gewissen Höhepunkt erreicht. Oberhalb dieses schützt das Serum auch gegen sehr große Multipla der einfach tödlichen Dosis, während unterhalb desselben bei Verringerung der Serummenge die Schutzwirkung schnell absinkt und bald fast völlig erlischt. Es wird demgemäß mit einer höheren Serumdosis, z. B. 0,2 ccm gegen eine größere Kulturdosis geprüft. Die Kultur ist eine in oben geschilderter Weise mit Pneumokokkenherzblut geimpfte 24-stündige 10-proz. Rinderserumbouillonkultur. Gegen fallende Mengen dieser Kultur, von der 0,000001 ccm intraperitoneal injiziert, inner-

Tabelle über Versuch 1—3 (nach Neufeld & Händel).

Versuch	Serumdosen	Pneumokokken-Bouillonkultur					
		0,2	0,1	0,01	0,001	0,0001	
1	0,05 Pferd R I	—	++	00	00	00	2 Tiere für jede Dosis
	0,02 „	—	++	00	00	00	
	0,01 „	—	++	00	00	00	
	0,05 Pferd R II	—	00	00	00	00	
	0,02 „	—	++	00	00	00	
	0,01 „	—	++	00	00	00	
2	0,03 Pferd R I	—	++	00	00	00	
	0,01 „	—	++	00	00	00	
	0,003 „	—	++	0+	00	00	
	0,03 Pferd R III	—	++	00	00	00	
	0,01 „	—	++	00	00	00	
	0,003 „	—	++	++	00	00	
3	0,2 Pferd R II	0	0	0	—	—	1 Tier für jede Dosis
	0,05 „	—	0	0	0	0	
	0,02 „	—	0	0	0	0	
	0,01 „	—	+	0	0	0	
	0,2 Esel I	0	0	0	—	—	
	0,05 „	—	+	+	0	0	
	0,02 „	—	+	+	+	0	
	0,01 „	—	+	+	+	0	
	0,2 Pferd S	+	0	0	—	—	
	0,05 „	—	+	0	0	0	
	0,02 „	—	+	+	+	0	
	0,01 „	—	+	+	+	0	

Kontrollmäuse in allen 3 Versuchen mit 0,000001 +.
+ = innerhalb 48 Stunden gestorben.
0 = nach 48 Stunden überlebend.

halb 24—48 Stunden sicher Mäuse von 20 g tötet, wird je 0,2 ccm des zu prüfenden Serums im Tierversuch verwendet. Dazu erhalten 4 weiße Mäuse von 20 g je 0,2 des Serums intraperitoneal. Nach 2—3 Stunden erfolgt ebenfalls intraperitoneal die Infektion der Tiere mit 0,1, 0,01, 0,001 und 0,0001 der Prüfungskultur, die mit Bouillon ad 0,2 aufgefüllt wird. Zur Kontrolle werden 3 nicht mit Serum be-

handelte Tiere mit 0,0001, 0,00001 und 0,000001 Kultur ebenfalls intraperitoneal infiziert. Die Kontrollen müssen innerhalb 48 Stunden eingehen; das Serum muß mit 0,2 gegen 0,01 bis 0,1 ccm Kultur schützen. Zur größeren Sicherheit werden die Serumreihen doppelt angesetzt. Schützt nun ein Serum nach 48 Stunden (Abschlußzeit der Prüfung) gegen 0,01—0,1 Kulturdosis, so soll dasselbe auch in geringeren Dosen, z. B. 0,05 und 0,02 geprüft werden. Doch warnen die Autoren davor, allzuweit in den Serumdosen herunterzugehen, weil die Prüfungsreihen dann trotz kleinster konstanter Kulturdosis ganz unregelmäßig werden, was sie damit erklären, daß für das Pneumokokkenserum das Gesetz der Multipla keine Anwendung findet. Ihr Prinzip ist dabei, das Serum nicht gegen kleine, sondern gegen große und mittlere Infektionsdosen zu prüfen, wie das vorstehende Prüfungsprotokoll von Neufeld & Händel zeigt (Abschluß nach 48 Stunden).

Schließlich muß hier noch auf die beim Pneumokokkenserum speziell von Neufeld und seinen Mitarbeitern geklärte Polyvalenz eingegangen werden. Sie konnten nämlich nachweisen, daß im Gegensatz zu der bisherigen Annahme man von einem Haupttypus der Pneumokokken sprechen kann und daß von diesem abweichende atypische Stämme vorkommen, gegen die das mit dem gewöhnlichen Pneumococcus hergestellte Serum nicht schützt. Solche Stämme von abweichendem Typus dürften nach den Untersuchungen Neufelds und seiner Mitarbeiter nicht allzuhäufig vorkommen, doch konnten sie trotz eines nicht sehr großen Untersuchungsmaterials bisher drei Typen finden, deren Antikörper untereinander verschieden waren. Ein Heilerfolg ist nach ihren Untersuchungen nur da möglich, wo die Krankheit durch einen Pneumococcus desselben Typus bedingt ist, wie diejenigen Stämme, die zur Serumgewinnung benutzt wurden.

7. Die Wertbemessung des Kälberruhrserums.

Jensen hat vorgeschlagen, die Bestimmung des Agglutinationstiters und Ambozeptorgehalts zur Wertprüfung zu benutzen, da es bisher noch nicht gelungen sei, im Laboratorium den Wert des Coliserums zu messen. Nach Grosso kann die Agglutinationsprüfung keine besonderen Dienste leisten, weil manche Sera (besonders Paracolisera), die nicht schützen, trotzdem ein sehr starkes Agglutinationsvermögen besitzen können. Andererseits gibt es Sera, die nicht agglutinierend wirken und dennoch Schutzkraft haben (s. allg. Teil). Da ferner Grosso zeigte, daß die Aggressivität der Colistämme erhöht und auf einem gewissen, für die Titrierung des Serums völlig hinreichenden Stand gehalten werden kann und bei Verwendung der intraperitonealen Impfung stets gleichmäßige Reihen an Meerschweinchen sich ergaben, so schlägt dieser Autor vor, das Kälberruhrserum am besten durch den Meerschweinchenversuch zu prüfen. Auch Joest hatte eine Schutzwirkung des Serums im Serum-Kulturmischungsversuch am Meerschweinchen feststellen können.

Zur Infizierung der Meerschweinchen wird eine prompt tödliche Dosis, je nach dem Typus $^1/_{10}$—$^2/_5$ Oese einer 24-stündigen Agarkultur genommen. Das Serum wird zur Prüfung des Schutzeffekts entweder vorher (3—5 Stunden) oder gleichzeitig mit der Kultur einverleibt. Es gelingt auch noch eine Stunde nach der Infektion,

das Meerschweinchen durch Serum zu retten, so daß dem Serum also auch kurative Fähigkeiten innewohnen.

Versuchsbeispiele.

Gewicht des Meerschweinchens	Injekt.-Dosis des Serums	Kulturdosis	Ausgang
200 g	0,1 (3½ Std. vor der Kultur)	⅕ Oese	lebt
200 „	0,05 (dgl.)	dgl.	„
290 „	—	„	† 1
220 „	0,1 (2 Std. nach der Kultur)	„	† 1
260 „	0,1 (dgl.)	„	† 1
260 „	0,1 (1 Std. nach der Kultur)	„	lebt
220 „	0,1 (gleichzeitig)	„	„
260 „	0,1 (dgl.)	„	„
200 „	0,1 Normalserum gleichzeitig	„	† 1
240 „	—	—	† 1

b) Sera, deren Wirkung keine rein antiinfektiöse ist oder deren „Wertbemessung gegen eine Infektion mit lebenden Erregern“ nicht durchführbar ist.

1. Die Wertbemessung des Dysenterieserums.

Daß dem Dysenterieserum nicht nur Schutzwirkung gegenüber der Ruhrinfektion, sondern auch eine ausgesprochene Heilwirkung bei Dysenterieerkrankungen innewohnt, dürfte nach den neueren klinischen Arbeiten einem Zweifel nicht mehr begegnen. Damit ist die Schaffung einer möglichst einfachen und zuverlässigen Wertbestimmungsmethode für die Praxis ein dringendes Erfordernis geworden. Für die Erreichung eines therapeutischen Effekts dürfte in erster Linie der Antitoxingehalt des Serums von Bedeutung sein, die antiinfektiösen Eigenschaften dagegen weit weniger von Belang sein.

Zur Feststellung des Gehalts an wirksamen Immunkörpern sind einmal lebende Kulturen und dann besonders und vorteilhaft (auf verschiedenste Weise hergestellte) Dysenterietoxine benutzt. Als Versuchstiere dienten hierbei Meerschweinchen, Kaninchen und weiße Mäuse. Kraus & Doerr sowie Kolle, Heller und de Mestral betonen, daß das Meerschweinchen für das Studium des Dysenteriegiftes ganz ungeeignet ist. Aber auch die kombinierte Anwendung von Dysenterieextrakten und lebenden Dysenteriebakterien (Pane & Lotti) scheint nur in ganz inkonstanter, unbeeinflußbarer Weise zum Tod der Meerschweinchen unter Bakterienvermehrung zu führen, weshalb Meerschweinchen als Versuchstiere abzulehnen sind (Kolle, Heller & de Mestral). Weit mehr geeignet erscheinen Kaninchen, wenn auch die genannten Autoren öfters eine sehr ungleichmäßige Empfänglichkeit dieser Tiere gegenüber der Dysenterie-Intoxikation zu beobachten Gelegenheit hatten. Dopter & Vaillard versuchten die antiinfektiöse Kraft ihres Serums in der Weise zu bestimmen, daß sie die Schutzwirkung des subkutan injizierten Serums gegenüber der subkutanen Einverleibung lebender Dysenteriekultur an Kaninchen von 2000 g Gewicht ermittelten. Moses prüft den antitoxischen Wert seiner Sera am Kaninchen gegenüber der vierfach tödlichen Dosis Toxin (0,2). Die Neutralisierung dieser Dosis gelang im besten Falle noch mit 0,001 antitoxischem Serum. Rein bacilläres Ruhrserum zeigte nur

minimalen Schutzwert. Bei kombinierter Immunisierung (Toxin + Bacillen) erreichte er ein Serum, das noch in einer Dosis von 0,005 schützte. SCHOTTELIUS nimmt die Prüfung ebenfalls an Kaninchen vor. Er benutzt dazu die EHRLICHsche Gift-Serummischungsmethode und injiziert die in vitro hergestellten Gemische intravenös. Ganz besonders KRAUS & DOERR bevorzugen das Kaninchen zur Wertbemessung ihres antitoxischen Ruhrserums und bezeichnen es für diesen Zweck als Versuchstier kat' exochen. Sie verleiben Toxin und Antitoxin gleichzeitig aber getrennt ein. Das während der einzelnen Phasen des Immunisierungsaktes von den Versuchstieren (zuerst Ziegen, später lediglich Pferde) entnommene Serum wird von KRAUS & DOERR in dreifacher Beziehung gewertet. Einmal bestimmen die Autoren nach EHRLICH durch den Mischungsversuch das Neutralisationsvermögen in vitro. Zwecks vollständiger Bindung wird dabei das Toxin-Antitoxingemenge nach Durchschütteln 15 Minuten bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen und erst dann Kaninchen intravenös injiziert. Weiter wird das Neutralisationsvermögen im Organismus festgestellt, indem Toxin und Antitoxin gleichzeitig, aber getrennt (je in eine Ohrvene des Kaninchens) einverleibt wird. Endlich wird der kurative Effekt geprüft, indem das Serum kürzere oder längere Zeit nach Injektion des Toxins beigebracht wird, da nach den Untersuchungen von KRAUS & DOERR beim Dysenterieantitoxin der präventive vom kurativen Wert unabhängig sein soll, so daß Heilwirkung und Immunisationsvermögen nicht in der engen Beziehung zueinander stehen, wie dies beim Diphtherieserum*) nach der überwiegenden Meinung der Autoren entgegen der Ansicht von KRAUS & SCHWONER der Fall ist. Unter diesen Umständen wird man vielleicht ROSENTHAL, der die Bestimmung des bloßen Neutralisationsvermögens zur Bewertung des Dysenterieserums für genügend hält, nicht beipflichten können, sondern nach der Forderung von KRAUS & DOERR wenigstens für das in der humanen Therapie verwendete Serum besser in jedem Fall auch den Heilwert bestimmen. So werden im staatlichen Wiener Seruminstitut zur therapeutischen Verwendung nur Dysenteriesera zugelassen, welche in Dosen von 0,1 ccm Kaninchen von 1000 g bei getrennter, intravenöser Applikation gegen die einfach letale Giftdosis zu schützen vermögen.

Folgendes Versuchsbeispiel mag das vorher Gesagte illustrieren (DOERR):

Vor Beginn der Immunisierung ist das Pferdeserum unwirksam:

0,5 ccm Serum + 0,1 ccm Toxin (1 Std. bei 37°) in vitro: Kaninchen † 1.

Nach erfolgter Immunisierung neutralisiert in vitro 0,001 Serum die Dosis letalis beim 1. Aderlaß:

0,5	Serum	+ 0,1	Toxin	in vitro	gemischt,	sofort	intravenös:	Kan. davon
0,1	„	+ 0,1	„	„	„	„	„	dgl.
0,01	„	+ 0,1	„	„	„	„	„	„
0,005	„	+ 0,1	„	„	„	„	„	„
0,001	„	+ 0,1	„	„	„	„	„	„

Dagegen kein Effekt bei gleichzeitiger, aber getrennter Injektion:

1,0	Serum	+ 0,1	Toxin,	intravenös	gleichzeitig	getrennt:	† 3
0,5	„	+ 0,1	„	„	„	„	† 3

*) Siehe auch oben S. 1186—1189.

Ebenso kein kurativer Effekt:

0,1	Toxin,	nach	15	Min.	0,5	Serum:	Kan.	†	Paralyse
0,1	„	„	30	„	1,0	„	„	†	„
0,1	„	„	30	„	5,0	„	„	†	„

Beim 3. Aderlaß:

0,5	Serum	+ 0,1	Toxin,	intravenös	gleichzeitig,	getrennt:	Kan.	davon
0,1	„	+ 0,1	„	„	„	„	„	„

Beim 4. Aderlaß deutlicher kurativer Effekt:

0,2	Toxin,	nach	15	Min.	2,0	Serum:	Kan.	davon
0,2	„	„	30	„	5,0	„		dgl.
0,2	„	„	6	Std.	10,0	„		„

Die Behauptung von Kraus & Doerr, daß die neutralisierende, schützende und heilende Wirkung des Ruhrserums in keinen direkten Beziehungen stünden, vermochten Kolle, Hellrr & de Mestral in ihren Versuchen infolge der zutage getretenen übergroßen Empfänglichkeit der Kaninchen gegen große intravenöse Dysenterietoxingaben nicht zu bestätigen. Nur bei Anwendung des Mischungsversuchs in vitro erhielten die zuletzt genannten Autoren einigermaßen gleichmäßige Resultate; weit regelmäßigere Ergebnisse dagegen erhielten sie mit ihren antitoxischen Seris an weißen Mäusen mit Hilfe der Mischungsmethode. Es gelang ihnen aber ferner mit Hilfe des Serums auch Mäuse, welche mit der 4-fach sicher tödlichen Dosis des Giftes intraperitoneal gespritzt waren, noch bis zu 6 Stunden nach der Giftinjektion am Leben zu erhalten, wenn das Serum die genügende Menge von Antitoxinen nach Maßgabe der Titrierung der Einheiten mittels der Giftserummischungsmethoden enthielt. Kolle, Heller & de Mestral empfehlen daher, die Wertbestimmung des Dysenterieserums in der Praxis nicht an Kaninchen, sondern an Mäusen vorzunehmen. Das betreffende Gift (Bouillongift bzw. Waschwassergift bzw. Aggressingift) wird dazu in mindestens 4-fach tödlicher Dosis mit fallenden Mengen des Serums versetzt, 10 Minuten im Reagenzglas bei Zimmertemperatur im Kontakt gelassen und intraperitoneal eingespritzt:

2	Mäuse	je	0,5	ccm	Toxin	+	je	0,05	ccm	Serum: davon
2	„	„	0,5	„	„	+	„	0,01	„	„ „
2	„	„	0,5	„	„	+	„	0,005	„	„ „
2	„	„	0,5	„	„	+	„	0,003	„	„ „
2	„	„	0,5	„	„	+	„	0,001	„	„ „
2	„	„	0,5	„	„	+	„	0,0005	„	„ eine davon, die andere † 5

Kontrollen mit Toxin + Normalserum bzw. Toxin allein: † 1—† 3.

Shiga bedient sich zur Wertprüfung seines multivalenten (durch kombinierte Immunisierung mit 5 Typen des Dysenteriebacillus gewonnenen) Ruhrserums folgender Methode: 5-fach tödliche Dosen der Dysenteriebacillenkulturen werden mit absteigenden Serummengen versetzt und dann Mäusen intraperitoneal injiziert. Die Dosis letalis minima für eine Maus von 12—14 g beträgt ca. 0,08 mg virulenter Dysenteriekultur. Die Erhaltung der Virulenz gelingt gut, wenn die frisch isolierte Stammkultur sofort im Eisschrank konserviert wird. Zum Gebrauch wird davon auf Agar übertragen. Von der 24-stündigen Kultur wird mit einer genau gemessenen besonderen Platinöse

eine bestimmte Menge herausgenommen und in einer bestimmten Menge Kochsalzlösung aufgeschwemmt, so daß in 1,0 ccm genau 2,0 mg Kultur enthalten ist. Das Immunserum wird in folgenden Mengen in Reagenzgläschen gefüllt: 0,5, 0,25, 0,1, 0,025, 0,01 und 0,005 ccm. Alle Röhrchen werden mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 ccm aufgefüllt. Dazu kommt je 1 ccm Bacillenemulsion. Je 2 (12—14 g schweren) weißen Mäusen wird von dieser Mischung 0,4 ccm intraperitoneal injiziert. Das Resultat wird nach 24 Stunden beurteilt (s. auch untenstehende Uebersicht).

Dysenterieserum		Physiol. Kochsalzlösung	Bacillenemulsion	Aus der Mischung wird injiziert	In 0,4 der Mischung ist enthalten:	
					Serum	Bacillenmenge
2-fache Verdünnung	1,0 ccm	—	1,0 ccm = 2 mg	0,4	0,1	0,4 mg
	0,5 "	0,5	1,0	0,4	0,05	0,4 "
	0,25 "	0,75	1,0	0,4	0,025	0,4 "
20-fache Verdünnung	1,0 "	—	1,0	0,4	0,01	0,4 "
	0,5 "	0,5	1,0	0,4	0,005	0,4 "
	0,25 "	0,75	1,0	0,4	0,0025	0,4 "
	0,1 "	0,9	1,0	0,4	0,001	0,4 "

Außer den Antitoxinen finden sich im Dysenterieserum auch Agglutinine, Bakteriotropine und Opsonine, sowie komplementbindende Substanzen, während das Vorhandensein von bakteriolytischen Immunkörpern bisher sicher wohl nur in vitro nachgewiesen werden konnte (Shiga, Kruse, Rittershaus, Kemp & Metz). Doch nehmen Kolle, Heller & de Mestral im Serum antiinfektiöse Stoffe an, als deren meßbaren Ausdruck sie den Gehalt an komplementbindenden Substanzen ansehen. Die von zahlreichen Autoren im Dysenterieserum gefundenen Bakteriotropine zur Wertbemessung derselben heranzuziehen, hat Auché vorgeschlagen. Jedoch bestreiten Bächer & Laub die Konstanz der bakteriotropen Wirkung und besonders das quantitative Ansteigen des Bakteriotropingehaltes während des Immunisierungsaktes, so daß die Bestimmung des bakteriotropen Titers wohl zur Ergänzung herangezogen werden, aber nicht als alleinige Wertbemessungsmethode dienen kann.

2. Die Wertbemessung des Typhusantitoxins.

Von R. Kraus, von Meyer & Bergell sowie von Aronson sind aus Typhuskulturen lösliche, allerdings sehr labile Gifte dargestellt. Durch Vorbehandlung von Pferden und Ziegen mit diesen Toxinen wurde ein antitoxisches Serum hergestellt, das im Tierversuch schützende und heilende Eigenschaften gegenüber dem spezifischen Toxin zeigte. Aronson läßt das Toxin-Antitoxingemisch vor der Injektion mehrere Stunden im Brutschrank stehen, um die Bindung zu vervollständigen, oder er spritzt das Serum präventiv 24 Stunden vor der Toxingabe ein. v. Stenitzer erreichte bei Pferden und Ziegen antitoxisches Typhusserum, von dem 0,5 ccm die $1^1/_2$-fache Dosis letalis zu neutralisieren vermochte. Nach Hoffmann kommt dem Serum von Meyer & Bergell eine antitoxische Wirkung nicht zu, dagegen vermochte er reichlich bakteriotrope Substanzen und spärlichere Bakteriolysine darin nachzuweisen.

Besredka erzeugte am Pferd ein antiendotoxisches Serum, von dem 0,5 ccm 5, 1,0 ccm 10 und 2,0 ccm 12 tödliche Dosen Endotoxin beim Meerschweinchen zu neutralisieren vermochte. Er bestimmte auch den präventiven und kurativen Wert seines Serums, wobei es ihm gelang, durch Injektion größerer Serumdosen deutliche Heilwirkung gegen die 2 Stunden vorher applizierte tödliche Endotoxindosis zu erreichen.

Macfadyen bestimmte an seinem antiendotoxischen Serum gleichfalls den Neutralisationswert nach der Gift-Serummischungsmethode, sowie mit getrennter intravenöser Einverleibung von Endotoxin und Serum. Auch er vermochte mit seinem Serum Heilwirkung zu erzielen.

Nach Pfeiffer & Bessau beruht die Wirkung dieser Typhussera nicht auf dem Gehalt an echten Antitoxinen, da selbst mit den größten Serumdosen nicht eine völlige Entgiftung der Typhusbacillen erfolgt und das Serum nicht dem Gesetz der Multipla folgt (s. o. S. 1182).

3. Die Wertbemessung des Choleraserums.

Nachdem noch vor wenigen Jahren das Choleraserum als ein rein bakterielles aufgefaßt wurde und seine Prüfung und Titerbestimmung mittels des bakteriziden modifizierten Pfeifferschen Versuchs gegeschah, ist es inzwischen einwandfrei gelungen, aus flüssigen Cholerakulturen und nach Kraus bei toxigenen Stämmen auch aus Agarkulturen solcher toxinproduzierenden Stämme ein lösliches echtes Toxin darzustellen, mit dessen Hilfe durch Immunisierung von geeigneten Tieren (vorzugsweise Pferden, seltener den sonst gut geeigneten Rindern und Ziegen) die Herstellung eines mit antitoxischen Eigenschaften ausgestatteten Serums gelungen ist. Außerdem wirkt das Serum noch agglutinierend und präzipitierend.

Die Bestimmung der antitoxischen Eigenschaften des Choleraserums kann ausgeführt werden mit konstant bleibenden Serumdosen unter Variation des Toxinzusatzes oder unter Verwendung immer gleicher Toxinmengen mit fallenden Serumdosen. Die erstere, wenig empfehlenswerte Methode wurde angewandt von Metschnikoff, Roux & Salimbeni. Die Autoren bestimmten zunächst von ihrem Toxin die Dosis letalis minima. Steigende Mengen derselben mischten sie sodann mit einer gleichbleibenden Serummenge und spritzten diese Mischungen ihren Versuchstieren (Meerschweinchen) subkutan ein. Diese Versuche lieferten aber keine eindeutigen Resultate, da sich die antitoxische Kraft des Serums sehr variabel erwies. Infolge der relativen Schwäche des Toxins und Antitoxins sowie des Vorhandenseins gewisser toxischer Basen neben dem eigentlichen Toxin, die bei genügender Konzentration an sich schon ad mortem führen können, folgen die bei der Neutralisation des Toxins durch das Antitoxin sich abspielenden Vorgänge nicht dem Gesetze der Multipla. So zeigt sich, daß $^{1}/_{50}$ ccm eines Pferdeimmunserums in vitro beispielsweise zwei letale Dosen nach halbstündiger Bindung zu neutralisieren vermochte. Zur Neutralisierung von 3 Doses letales bedurfte es $^{1}/_{20}$ ccm und für 4 Dosen zeigte sich schon 1 ccm Serum notwendig. Andererseits fand man, daß 1 ccm eines Choleraantitoxins von einem Toxin mit der Dosis letalis von 1 ccm 4 Dosen, ferner bei einem Toxin mit der Dosis letalis von 0,5 ccm 5—6 Dosen,

aber nur 2—3 Dosen bei einem Toxin zu neutralisieren vermochte, dessen tödliche Dosis 2 ccm betrug.

Weit konstantere Ergebnisse erhielt Salimbeni, wenn er fallende Serummengen zur gleichen Toxindosis ganz bestimmter Stärke hinzufügte. Das Testgift gewann er durch Filtration aus 7-tägigen flüssigen Kulturen. Dabei gelang es ohne Schwierigkeit, gleichmäßig wirkende Toxine mittlerer Stärke zu gewinnen. Zur Verwendung gelangten solche, die bei subkutaner Einverleibung in Menge von 1,0 ccm Meerschweinchen von 250 g in 12—18 Stunden töten. Zu zwei tödlichen Toxindosen werden fallende Serumdosen hinzugefügt. Die Gift-Serumgemische bleiben 10 Minuten lang in vitro der Bindung überlassen und werden dann Meerschweinchen subkutan injiziert. Zu jeder Versuchsreihe gehören 4 Tiere. 2 erhalten die Dosis letalis minima, die beiden anderen die doppelte Giftdosis + entsprechender Serumdosis. Entsprechend der Menge des zur Neutralisierung nötigen Serums bezeichnet Salimbeni die Aktivität des Choleraserums. Genügen beispielsweise 0,15 ccm Choleraantitoxins zur Neutralisierung von zwei letalen Dosen Toxins bei obiger Versuchsanordnung (d. h. Dosis letalis für Meerschweinchen von 250 g 1 ccm), so hat das Serum eine Aktivität von 0,15.

Carrière & Tomarkin prüften bei ihren durch verschiedenartige Immunisierungsakte von verschiedenen Tieren gewonnenen Seris unter anderem das Neutralisationsvermögen gegenüber giftigen Schüttelextrakten. Stets ließ sich ein Gehalt an antiendotoxischen Substanzen im Serum nachweisen. Infolge der geringen Neutralisationskraft der Sera und infolge der sehr verschiedenen Resistenz der Tiere gegenüber den Choleragiften ließ sich aber die Auswertung der antiendotoxischen Fähigkeiten eines solchen Serums nur unter großen Schwierigkeiten erreichen. Für die bei der Neutralisation sich abspielenden Vorgänge zeigte sich das Gesetz der Multipla stets ohne Geltung. — Der „Heilwert" der Sera wurde auch gegenüber lebenden, intraperitoneal injizierten Vibrionen geprüft.

4. Die Wertbemessung des Meningokokkenserums.

Während die therapeutische Wirksamkeit des Meningokokkenserums nach den ziemlich übereinstimmenden Berichten (neuerdings besonders Levy) der klinischen Beobachter außer Zweifel steht, herrscht über die Frage einer praktisch brauchbaren Wertbemessungsmethode des Serums unter den Autoren zurzeit noch keine Einigkeit. In der ersten Zeit, nachdem die Herstellung des Immunserums gelungen war, versuchte man seine antiinfektiöse Wirkung im Tierversuch festzustellen und diese als Maßstab seiner Wertigkeit heranzuziehen.

Kolle & Wassermann konnten bei ihren gemeinschaftlichen Arbeiten nicht dazu gelangen, eine zuverlässige Prüfungsmethode an Tieren mittelst Infektion mit lebender Kultur zu erhalten und die entgegenstehenden Angaben Ruppels und Jochmanns zu bestätigen. Ruppels Angaben, eine Wertigkeitsprüfung durch hochvirulente, nach eigenem Verfahren gezüchtete Meningokokkenstämme an Mäusen ermöglicht zu haben, sind von keiner Seite bestätigt. Jochmann, der die Wirkung seines Serums an Mäusen und Meerschweinchen prüft, gibt prophylaktisch subkutan oder intraperitoneal

0,2 bzw. 0,1 Serum, die gegen die 4- bzw. 2-fache, 24 Stunden später applizierte tödliche Kulturdosis schützen soll. In Uebereinstimmung mit Kolle & Wassermann konnten dagegen auch andere Autoren (Flexner, Neufeld, Kraus und Doerr) sich von der Brauchbarkeit des direkten Heilversuchs der Infektion am Tier zur Wertbestimmung des Meningokokkenserums auf Grund ihrer Untersuchungen nicht überzeugen und es sind daher verschiedene Ersatzmethoden zur Wertbemessung angegeben, von denen die nachstehenden drei in der Hauptsache für die Praxis in Frage kommen dürften:

1) Die Prüfung des Serums auf seine giftneutralisierende Kraft;

2) die Prüfung des Serums auf seinen Gehalt an komplementbindenden Substanzen;

3) die Prüfung des Serums auf seinen Gehalt an bakteriotropen Stoffen.

Wie die Untersuchungen von Wassermann & Leuchs, Kraus & Doerr, Kraus & Bächer sowie von Dopter ergeben haben, läßt sich die giftneutralisierende Fähigkeit des Meningokokkenserums konstant und ziemlich sicher quantitativ nachweisen. Die Prüfung erfolgt im Tierversuch an Meerschweinchen von 150 g Gewicht (nach Kraus besser von 125 g) mit stets frisch hergestellten Giftlösungen, deren Dosis letalis 0,1 ccm beträgt. Diese toxischen Extrakte werden gewonnen durch Abschwemmen 24-stündiger Bakterienrasen Kolle-scher Schalen, die mit verschiedenen Meningokokkenstämmen beimpft sind, mit 5 ccm sterilen Aqu. dest. (Wassermann & Leuchs) oder durch Abschwemmen 48-stündiger Kulturen mit 10 ccm $^{1}/_{10}$ Normalsodalösung (Kraus & Bächer). Nach 48-stündigem Schütteln bei Zimmertemperatur und 0,5-proz. Phenolzusatz wird scharf zentrifugiert. Der klare, schwach gelbliche Abguß stellt dann eine stark toxische Flüssigkeit dar. Leider sind die Toxine sehr labil, die Toxizität der Flüssigkeit nimmt bereits spontan nach wenigen Tagen ab, noch mehr nach Karbolzusatz. Auch sind nicht alle Stämme in gleicher Weise zur Gewinnung eines wirksamen Toxins geeignet. Von einem solchen verlangt man, daß es in Mengen von 0,1, mindestens aber 0,3 ccm für Meerschweinchen von 150 g in 24 Stunden tödlich ist. Die Tiere erhalten je 0,1 ccm Toxin, gemischt mit steigenden Mengen antitoxischen Serums in die Bauchhöhle injiziert. Es empfiehlt sich, das Gemenge vor der Injektion $^{1}/_{2}$ Stunde der Bindung zu überlassen. Wie Wassermann & Leuchs in folgender Tabelle zeigen, gibt die Methode unter Umständen brauchbare Resultate.

Meerschweinchen à 150 g	Toxin	Immunserum	Normales Pferdeserum	Impfart	Resultat
Nr. 1	0,1	1,0	—	intraperiton.	lebt
„ 2	0,1	0,5	—	„	„
„ 3	0,1	0,3	—	„	„
„ 4	0,1	—	1,0	„	† nach 24 Std.
„ 5	0,1	—	0,5	„	† „ 24 „
„ 6	0,1	—	0,3	„	† „ 24 „
„ 7	0,1	—	—	„	† „ 24 „

Bei diesem Verfahren sollen wirksame Sera in einer Menge von 0,5 die 2-fache tödliche Dosis neutralisieren. Kraus & Doerr (s. o.) haben bei der präventiven Anwendung des Serums die schützenden Werte noch niedriger gefunden als bei dieser Methode. Krumbein

& Diehl lehnen die Prüfung gegen das Toxin beim Meerschweinchen wegen der starken Schwankungen in der Giftwirkung durchaus ab.

Die zweite von Kolle & Wassermann angegebene Wertbestimmungsart geschieht in vitro und benutzt zu diesem Behuf die Bordet-Gengousche Komplementbindungsmethode, und zwar in der Wassermann-Bruckschen Modifikation, wobei als Antigen Bakterienextrakte (Gewinnung s. o.) statt Vollbakterien benutzt werden. Der möglichst multipartial und in großen Mengen hergestellte Extrakt wird in dunklen Flaschen auf Eis aufgehoben. Zwecks Auswertung eines Heilserums werden dann in einer Versuchsreihe gleichbleibende Mengen des Extraktes, und zwar 0,1 ccm, mit fallenden Serummengen, umgekehrt gleiche Serummengen (0,1 ccm) mit fallenden Extraktmengen versetzt. Zur Kontrolle dient die gleiche Versuchsreihe mit normalem Pferdeserum. Als Endtiter gilt diejenige geringste Menge Serum oder Extrakt, welche noch völlige Hemmung der Hämolyse ergibt. Diese Methode wird im Berliner Institut für Infektionskrankheiten und im Berner Serum- und Impfinstitut angewendet, hier mit der Modifikation, daß als Antigen nicht Extrakt, sondern Bacillenemulsion angewendet wird (Krumbein & Schatiloff). Da sich aber ergeben hat, daß die anfängliche Meinung der Autoren, mit ihrer Methode die bakteriolytischen Ambozeptoren messen zu können, auf einem Irrtum beruhte, wie dies auch von den Autoren selbst (Kolle) später mitgeteilt wurde, andererseits aber das komplementablenkende Vermögen der Sera auch nicht mit deren Gehalt an antitoxischen, agglutinierenden und bakteriotropen Substanzen sowie auch nicht mit deren Schutzwirkung im Infektionsversuch am Tier parallel geht, so sehen Neufeld sowie Bächer & Hachla die quantitative Feststellung der komplementbindenden Fähigkeit eines Serums für den Heilwert als nicht beweisender an wie die Bestimmung des Agglutinationstiters. Bei ihren Austitrierungsversuchen mehrerer polyvalenter Sera zeigte sich, daß die mit gleichen Kombinationen (Antigen und Serum) in wiederholten Versuchen erhaltenen absoluten Werte (Titer) keineswegs übereinstimmen; ferner daß das relative Wertverhältnis mehrerer Sera also auch einem Standardserum gegenüber selbst bei Anwendung des gleichen Antigens nicht das gleiche bleibt, sowie endlich, daß sich bei Verwendung verschiedener Antigene in den Wertbeziehungen der Sera eine völlige Inkonstanz bemerkbar macht. Wegen dieser Unsicherheiten ist deshalb letzthin mehrfach empfohlen worden, außer der eben beschriebenen Komplementbindungsmethode zur Wertbestimmung des Meningokokkenserums noch die von Neufeld angegebene Prüfung der bakteriotropen Substanzen des Serums mitheranzuziehen. Die Methode besteht darin, daß abgestufte Mengen des Immunserums im Reagenzglase mit Meningokokken und Leukocyten gemischt etwa $1^1/_2$ Stunden bei 37^0 gehalten werden und in den alsdann angefertigten Ausstrichpräparaten die unterste Serumverdünnung festgestellt wird, bei welcher noch eine spezifische Anregung der Phagocytose deutlich erkennbar ist. Bezüglich der speziellen Versuchstechnik sei noch bemerkt, daß die Leukocyten von mittelgroßen Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion von ca. 0,5 ccm mit Aleuronat versetzter Bouillon oder 10—20 ccm Bouillon-Kochsalzgemisch gewonnen werden nach gründlicher Waschung mit physiologischer NaCl-Lösung. Die Leukocyten sind geeignet, wenn sie im ungefärbten Präparat in der Mehrzahl

ganz feine filiforme Ausläufer oder auch plumpe Pseudopodien zeigen. Davon stellt man sich eine Aufschwemmung (nach Meyer im Aussehen einer $^1/_3$-proz. Lecithinaufschwemmung entsprechend) her, ebenso eine Bakterienaufschwemmung, die man gewinnt durch Abschwemmen von ca. 20-stündigen Schrägagarkulturen mit je 1 ccm einer Mischung von gleichen Teilen Kochsalzlösung und Bouillon. Dann werden in kleine, etwa 5 cm lange und 12 mm weite Reagenzgläschen abgemessene Mengen der Serumverdünnung gefüllt, wozu man diese zwischen 0,01—0,0002 abstuft, indem man von den Verdünnungen 1:10 und 1:100 je 0,1, 0,05 und 0,02 hinfüllt. Zur Kontrolle dienen Röhrchen mit Kochsalzlösung und einer entsprechenden Verdünnung Normalserum. In jedes Gläschen tropft man dann mit der Pipette je 1 Tropfen der Bakterienaufschwemmung und je 2 Tropfen Leukocyten. Nach $1^1/_2$ Stunde bei 37° haben sich die Leukocyten als fester Niederschlag am Boden des Röhrchens festgesetzt. Die überstehende Flüssigkeit wird abgegossen und mit der Platinöse Ausstrichpräparate gefertigt, die nach Fixierung mit Alkohol-Aether āā mit alter Mansonlösung oder Pyronin-Methylgrün (Pappenheim) gefärbt werden. Geeignete Stämme dürfen bei diesem Verfahren innerhalb der Versuchszeit von $1^1/_2$—2 Stunden keine erhebliche Spontanphagocytose zeigen und sollen andererseits durch spezifisches Serum gut beeinflußt werden. Ferner dürfen sowohl die gefressenen wie auch die außerhalb der Zellen liegenden Kokken innerhalb der angegebenen Zeit keine stärkere Degeneration erleiden. Doch lassen sich diese Postulate nicht immer ganz erfüllen, da nicht alle Stämme sich infolge starker Spontanphagocytierbarkeit hierzu eignen und ebensowenig konstant überwiegend gut gefärbte Kokken geben. Jobling empfiehlt, um die Degeneration der von Leukocyten gefressenen Kokken zu vermindern, zunächst Serum und Kokken 1 Stunde bei 37° zu halten und dann nach Zusatz der Leukocyten

Protokoll eines bakteriotropen Versuches.

Lfde. Nr. des Röhrchens	Serumverdünnung	Kokken-emulsion	Leukocyten-emulsion	Mikroskop. Resultat nach $1^1/_2$ Std.
1	NaCl Kontrolle	1 Tropfen	2 Tropfen	0
2	spez. Serum 0,01 (= 0,1 $^1/_{10}$)	„	„	+++
3	spez. Serum 0,005 (= 0,05 $^1/_{10}$)	„	„	+++
4	spez. Serum 0,002 (= 0,2 $^1/_{100}$)	„	„	++
5	spez. Serum 0,001 (= 0,1 $^1/_{100}$)	„	„	++
6	spez. Serum 0,0005 (= 0,05 $^1/_{100}$)	„	„	+ bis ++
7	spez. Serum 0,0002 (= 0,2 $^1/_{1000}$)	„	„	schwach +
8	spez. Serum 0,0001 (= 0,1 $^1/_{1000}$)	„	„	0
9	Normalserum 0,01 (= 0,1 $^1/_{10}$)	„	„	0

Es bedeutet: +++ sehr starke Phagocytose, ++ starke Phagocytose, + deutliche Phagocytose, 0 keine Phagocytose.

Anm. Es empfiehlt sich, stets mindestens je 2 Ausstriche aus jedem Röhrchen zu machen, um so die Schätzungswerte am sichersten zu bestimmen. Auch scheint es für den Ausfall des Versuchs von Vorteil zu sein, die zur Gewinnung der Leukocyten und zur Verdünnung des Immunserums benötigte physiologische Kochsalzlösung bereits auf 37° vorgewärmt zu benutzen und sie zur Vermeidung öfterer lästiger Gerinnung bei der Ausspülung des Bauchhöhleninhalts zu $^1/_{10}$ Proz. mit Natrium citricum zu versetzen (Boehncke).

nur noch eine weitere halbe Stunde zu bebrüten. Eine zahlenmäßige Feststellung der Stärke der Phagocytose findet nicht statt. Brauchbare Sera sollen nach NEUFELD einen Titer von mindestens 1:1000 haben, also noch in dieser Verdünnung eine deutliche Vermehrung der Phagocytose bewirken. FLEXNER hat, wie JOBLING berichtet, die Wertbemessung des Meningokokkenserums nach dem Tropingehalt angenommen, ebenso äußern sich KRAUS & BÄCHER günstig über dieselbe und benutzen sie zur Wertbestimmung des im Wiener serotherapeutischen Institut erzeugten Meningokokkenserums. Dabei hat JOBLING auch NEUFELDS Wahrnehmung bestätigen können, daß die Tropine in karbolversetzten Seris sich recht lange haltbar erweisen und daß eine Konservierung des Serums sich in der einfachsten Weise durchführen läßt, was für die Frage der unveränderten Aufbewahrung eines Standardserums von größter Wichtigkeit ist, indem nämlich hochwertiges, in der üblichen Weise mit Karbol versetztes Serum in fest mit Gummistopfen verschlossenen Fläschchen im Eisschrank aufgehoben wird, wobei aber NEUFELD die Frage offen läßt, ob sich die Anwendung der Trockenkonservierung nach EHRLICH nicht noch sicherer erweist.

Bei der Bedeutung, die eine sichere Wertbemessungsmethode des Meningokokkenserums für die Praxis hat, sind vom Kgl. Preuß. Ministerium des Innern diesbezügliche Nachuntersuchungen angeordnet, die namentlich den Wert der Komplementbindungs- und der Tropinmethode feststellen sollen, mit denen das Frankfurter Institut zurzeit beauftragt ist.

5. Die Wertbemessung des Milzbrandserums.

Die Sonderstellung des Milzbrandbacillus unter den anderen Bakteriengruppen prägt sich auch aus bei dem durch Immunisierung mit ihm gewonnenen spezifischen Serum. Dies dokumentiert sich schon dadurch, daß bis jetzt von den zahlreichen zu seiner Wertbemessung angegebenen Methoden keine allgemein anerkannt ist, weil keine genau quantitative Werte ergibt. Die große Empfänglichkeit der kleinen sonst in der prüfungstechnischen Praxis mit Vorliebe verwendeten Laboratoriumstiere, wie Mäuse, Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen für die Milzbrandinfektion erklärt die Schwierigkeiten, auf die eine exakte Wertbemessungsmethode, etwa nach Immunitätseinheiten, beim Milzbrandserum stößt. Nach SOBERNHEIM gelingt es am besten an Schafen eine exakte Wertbemessung des nach seinen Angaben von E. MERCK bzw. BUROW in Halle dargestellten Serums zu erzielen. Man begnügt sich daher mit Behelfsmethoden, die für praktische Zwecke noch genügend brauchbare Resultate ergeben.

Das nach SOBERNHEIMS Angaben fabrizierte Milzbrandserum wird an Kaninchen ausgewertet, und zwar in der Weise, daß 5 Kaninchen mit Serumdosen von 2, 3, 4, 5 und 6 ccm intravenös gespritzt werden, worauf 5—10 Minuten später die Infektion mit $^{1}/_{1000}$ Oese einer virulenten Kultur subkutan erfolgt. Zur Kontrolle erhält ein 6. Kaninchen die gleiche Menge Kultur, jedoch ohne Vorbehandlung oder aber nach vorhergehender Injektion von 6 ccm eines normalen Serums vom Rind, Pferd oder Schaf. Wenn von den mit Milzbrandserum vorbehandelten Versuchstieren mindestens 2—3 die Infektion überwinden und die restierenden später eingehen als das Kontrolltier,

so wird das Serum als hochwertig genug angesehen, um für die Anwendung in der Praxis zugelassen zu werden. Sobernheim bemerkt dabei ausdrücklich, daß die überlebenden Tiere nicht gerade diejenigen zu sein brauchen, welche die größten Serumdosen erhalten haben. Dies hat sich auch Burow gezeigt, dem sich diese Art der Prüfung trotzdem in Ermangelung einer exakter arbeitenden angeblich gut bewährt hat. Ferner ist diese Tatsache auch durch Schuberts Versuche bestätigt, während Sclavo, dessen Serum in Italien viel Anwendung findet, angibt, daß bei dieser Versuchsanordnung völlig exakte Prüfungsergebnisse zu erwarten seien. Schubert hat mit der Sclavoschen Versuchsanordnung an 6 Kaninchen (Serum 3mal je 2,0 ccm, 3mal je 5 ccm intravenös, Kultur 1,0 ccm 48-stündiger Bouillonkultur subkutan) keine regelmäßigen Resultate erzielt.

Gleichfalls an Kaninchen nimmt Detre-Deutsch die Wertbestimmung seines hauptsächlich für die Veterinärpraxis bestimmten Milzbrandserums vor. Er eruiert den Schutzwert des Serums durch intravenöse Serumapplikation mit 18 Stunden später erfolgender Subkutaninfektion mit virulenter Kultur. Ein „Normalserum" vermag in der Dosis von 2,0 ccm ein 1500 g schweres Kaninchen gegen die Milzbrandinfektion zu schützen, während das Kontrolltier der Infektion nach $2^1/_2$—3 Tagen erliegen muß. Als Titergrenze hochwertigen Immunserums wird von ihm 0,5 ccm angegeben.

In Argentinien findet das Milzbrandserum von Mendez Anwendung, zu dessen Auswertung anfangs auch Kaninchen benutzt wurden. Die Prüfung geschah so, daß Serum und Kultur subkutan an verschiedenen Stellen des Rückens der Tiere appliziert wurden. Bei größeren Serummengen soll der Zeitpunkt der Einverleibung ohne Belang gewesen sein. Die Resultate blieben gleich, mochte das Milzbrandserum vor oder nach oder zugleich mit dem Virus gegeben werden. Kleinere Serumdosen dagegen sollten merkwürdigerweise bei nachträglicher Einverleibung bessere Resultate gezeitigt haben. Mendez änderte später aber seinen Prüfungsmodus, indem er nicht mehr Kaninchen, sondern Meerschweinchen als Prüfungstiere für sein Milzbrandserum verwendete. Das Serum wird in fallenden Mengen, und zwar gemischt mit der 1000-fach tödlichen Dosis einer abgeschwächten Milzbrandkultur, subkutan einverleibt. Auf diese Weise sollen so exakte Ergebnisse erzielt werden können, daß die Wertigkeit des Serums zahlenmäßig nach I.E. ausgedrückt werden kann, wobei diejenige Serumdosis, welche das Leben des Prüfungstieres um 6—8 Stunden gegenüber dem Kontrolltier verlängert, als $^1/_2$ I.E. gilt.

Ebenfalls an Meerschweinchen, aber nach einem anderen Prüfungsmodus bestimmt Ascoli die Wertigkeit des im serotherapeutischen Institut in Mailand erzeugten Milzbrandserums, nachdem es ihm nicht geglückt war, einen zur Wertbestimmung des Milzbrandserums geeigneten Milzbrandstamm bei Kaninchen ausfindig zu machen. Zu Wertbestimmungszwecken zeigte sich ihm die intraperitoneale Injektion des Serums am besten geeignet mit 24 Stunden danach erfolgender Subkutaninjektion von 0,25 ccm einer als Impfstoff verwendeten Hühnerbouillonkultur eines abgeschwächten Milzbrandstammes. Zunächst erfolgt die Austitrierung des Vaccinestammes, der zum Schutzversuch verwendet werden soll. Dazu ist der Stamm geeignet, wenn er einmal regelmäßig Meerschweinchen in 2—3 Tagen bei einer Dosis

von 0,25 ccm tötet, was nach Ascoli als genügende Virulenz zur Tötung des Kontrolltieres angesehen werden kann. Andererseits muß die Virulenz des Stammes gegen ein in seiner Wertigkeit bereits bekanntes Milzbrandserum an 6 bzw. 4 Meerschweinchen, die 24 Stunden vorher eine Schutzdosis von 2,0 ccm desselben erhalten haben, bestimmt werden mit dem Postulat, daß 6 Tage nach der Infektion mindestens 4 bzw. 3 Tiere überleben. Die eigentliche Austitrierung des Milzbrandserums wird auch an 4 bis 6 Meerschweinchen von ca. 300 g vorgenommen, indem jedem Tier 2,0 ccm des zu prüfenden Serums intraperitoneal injiziert und 24 Stunden darauf der austitrierte Vaccinestamm in 0,25 ccm Bouillonkultur subkutan appliziert wird. Wenn die Kontrollen in 3 bis 4 Tagen sterben und nach 6 Tagen von den geschützten Tieren mindestens 3 bzw. 4 überleben, so wird das Milzbrandserum als geeignet für Zwecke der Veterinärpraxis angesehen. Für die Benutzung in der Humanmedizin werden diejenigen Sera freigegeben, die unter denselben Bedingungen die Meerschweinchen schon in einer Dosis von 0,5 bis 1,0 ccm schützen.

Bei Nachuntersuchungen, mit denen der eine von uns (B.) in Verbindung mit Bierbaum seit einiger Zeit beschäftigt ist, zeigte sich die Ascolische Wertbemessungsmethode vielleicht im ganzen brauchbar zur ungefähren Püfung des von ihm erzeugten Milzbrandserums bei Verwendung seines zur Verfügung gestellten besonderen Milzbrand-Prüfungsstammes. Ob die Methode auch auf die anderen Milzbrandsera unter Verwendung anderer Milzbrandkulturen anwendbar ist, kann zurzeit mangels genügend zahlreicher Untersuchungen an verschiedenen Milzbrandseris noch nicht entschieden werden, doch sprechen die bisher vorliegenden Resultate von Bierbaum & Boehncke nicht dafür.

Bei der Unsicherheit der Wertprüfungsmethoden im Tierversuch erschien es gerechtfertigt und notwendig, die Bestimmung der spezifischen Schutzstoffe im Reagenzglas zu versuchen. Das ist einmal die Bordet-Gengousche Reaktion zur Bemessung der komplementbindenden Antikörper und zweitens die Bemessung der bakteriotropen Substanzen (Neufeld). Mehrere Autoren (Bordet & Gengou, Guillain, Boidin & Friessinger, Cler u. a.) haben solche komplementbindenden Stoffe im Milzbrandserum nachgewiesen. Sobernheim, der verschiedene hochwertige Milzbrandsera vom Rind, Schaf und Pferd daraufhin prüfte, kam zu einem völlig negativen Ergebnis, wenn er als Antigen Milzbrandbacillenextrakt oder Milzbrandödem benutzte. „Dagegen zeigten die gleichen Sera eine gewisse Hemmungsreaktion in Verbindung mit lebenden Bakterienaufschwemmungen, und zwar deutlicher mit virulenten als mit abgeschwächten Milzbrandbacillen. Dennoch war die Wirkung eine nur mäßige und wies in verschiedenen Versuchsreihen so eigentümliche Abweichungen und Schwankungen auf, daß es zweifelhaft erscheint, ob man hier wirklich ein spezifisches Phänomen annehmen darf.“ Sobernheim erklärt die Widersprüche in der Literatur durch die verschiedene Methodik: „Mit Vollbakterien wirkt das Milzbrandserum mitunter komplementbindend, mit Extrakten und Oedemen niemals.“ Im Gegensatz zu diesen Angaben stehen die Untersuchungsergebnisse von Djoubelieff, dem es mit verschiedenen Milzbrandseris bei Verwendung von Organextrakten milzbrandiger Tiere stets gelungen ist, eine spe-

zifische Komplementablenkung zu erhalten. Bei einer Nachprüfung dieser Arbeit konnten Bierbaum & Boehncke feststellen, daß ein regelmäßiges und spezifisches Komplementablenkungsvermögen den Milzbrandseris im allgemeinen jedenfalls nicht zukommt. Inwieweit die auch von ihnen beobachtete Fähigkeit einzelner Milzbrandsera, eine positive Komplementablenkung zu geben, spezifischer Natur ist, läßt sich nach dem derzeitigen Stande ihrer Untersuchungen noch nicht mit Sicherheit erklären.

Die Wertbemessung des Milzbrandserums durch Bestimmung der bakteriotropen Substanzen auszuführen, erscheint nach bisherigen Resultaten (Bierbaum & Boehncke) nicht möglich, da alle von diesen Autoren zurzeit geprüften Milzbrandstämme (starker und schwacher Virulenz) ausgesprochene Spontanphagocytose zeigten.

Anhang.

Wertbemessung von Heil- und Schutzseris mit unbekannten Infektionserregern.

Hierzu gehören das Rinderpest- und Schweinepestserum, das Schafpockenserum, das Serum gegen Maul- und Klauenseuche, sowie das rabizide Serum.

Beim Rinderpestserum werden als Versuchstiere am besten Rinder benutzt. Die Bestimmung des Gehalts an Immunkörpern geschieht nach Kolle in folgender Weise: 10—12 möglichst gleichgroße, kräftige, nicht zu junge Tiere von möglichst gleichem Körpergewicht werden mit je 1 ccm virulenten Blutes injiziert. 3 Tiere erhalten gleichzeitig Serumdosen, die einer Menge von 15 ccm für je 300 kg lebendes Gewicht entsprechen. Je weitere 3 Tiere erhalten Dosen des Serums entsprechend 20, 25 und 30 ccm für je 300 kg Lebendgewicht. Wenn nun in der Folge von den Rindern mit der Injektionsdosis von 15 ccm sämtliche eingehen oder auch nur 2 davonkommen, so bedeutet die Dosis von 20 ccm den Titer des Serums, vorausgesetzt, daß diese Reihe ganz durchkommt, dann zeigen ferner die mit 25 ccm Serum gespritzten Rinder nur geringe und die mit 30 ccm injizierten gar keine Krankheitserscheinungen.

Das Schweinepestserum wird von Uhlenhuth so geprüft, daß 4 Ferkeln „im Seuchenstall“ 5, 10, 20, 30 ccm Serum injiziert werden. 1—2 Kontrollferkel, die mit normalem Schweineserum geimpft werden, müssen prompt erkranken. Eine Serumdosis von 10—20 ccm pro 10 kg muß den Tieren einen genügenden Schutz verleihen, damit die Tiere mindestens 4 Wochen gesund bleiben.

Das Schafpockenserum wird an Hammeln entweder im Schutzversuch oder nach der Giftserummischungsmethode geprüft. Daneben ist auch eine Prüfung im Reagenzglas möglich (Levaditi), indem 1 Teil Virus mit 150 Teilen Nährbouillon emulsioniert wird. Vom Filtrat dieser Emulsion vermag bereits 1 Tropfen eine sehr starke Pustel hervorzurufen. Vom Filtrat wird nun je 1 ccm mit 1, 0,5, 0,25 ccm, 3 bzw. 2 bzw. 1 Tropfen Serum gemischt und die Einzelmischungen Hammeln injiziert. Gleichzeitig erhalten weitere Tiere zur Kontrolle reines oder verdünntes Virus. 0,5 ccm Serum zeigt sich hinreichend, um jede Reaktion zu verhüten.

Nach ähnlichen Prinzipien kann im Tierversuch die Prüfung des rabiziden Serums (an Kaninchen) und des Serums gegen

Maul- und Klauenseuche (an Ferkeln) (LÖFFLER) erfolgen. Wichtig ist, daß bei ersterem nur bei Mischung in vitro, nie erst im Organismus spezifische Wirkungen nachweisbar sind.

Literatur.

(Bezüglich der älteren Literatur siehe R. OTTO, die staatliche Prüfung der Heilsera. Jena 1906.)

[1] ARONSON, Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 18.
[2] — Ebenda, **1902**, Nr. 42 und 43.
ARTHUS & STAWSKA, Venins et antivenins. Compt. rend. acad. des scienc., T. 153, Nr. 5, **1911**.
[1] ASCOLI, Zur Wertbestimmung des Milzbrandserums. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 55, **1906**.
[2] — Riassunto dei lavori scientif., Milano **1911**.
BÄCHER & HACHLA, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 5, **1910**.
[1] v. BEHRING, v. Behrings Beiträge zur experimentellen Therapie, **1904**, H. 6 und 7.
[2] — Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Berlin **1912**.
v. BEHRING & BOER, Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums. Ges. Abhandlungen.
v. BEHRING & KNORR, Ueber den Immunisierungswert und Heilwert des Tetanusserums bei weißen Mäusen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 13, **1893**.
BELFANTI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 47, **1908**.
BELTZ, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 1.
BERGHAUS, Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, **1909**.
BESREDKA, Ann. de l'inst. Pasteur, **1905** et **1906**.
BOEHNCKE, Zur Methodik des bakteriotropen Reagenzglasversuchs. Centralbl. f. Bakt., Orig., **1912** (im Druck).
BONHOFF, Versuche über die Möglichkeit der Uebertragung des Rotzkontagiums mittels Diphtherieheilserum. Berl. klin. Wochenschr., **1897**.
BORDET & GENGOU, Ann. de l'inst. Pasteur, **1901**.
BRÜSTLEIN, Arb. a. d. Inst. zur Erforsch. d. Infektionskrankh. in Bern, **1909**, Heft 3.
BÜRGERS, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 5.
BUROW, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. d. Haustiere, Bd. 11, H. 2, **1912**.
[1] CALMETTE, Ann. de l'inst. Pasteur, **1895** et **1897**.
[2] — Handbuch der Immunitätsforsch., Bd. 2, 149.
CAMUS, Compt. rend. soc. Biol., **1911**, Nr. 15.
CARRIÈRE & TOMARKIN, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 4, **1909**.
CLER, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 40, **1906**.
CRUVEILHIER, Ann. de l'inst. Pasteur, **1905**.
CRUX, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 16.
DEUTSCH & FEISTMANTEL, Impfstoffe und Sera. Leipzig **1903**.
DJOUBELIEFF, Compt. rend. soc. Biol., T. 72, Nr. 11, **1912**.
DÖNITZ, Bericht über die Tätigkeit des Instituts für Serumforschung und Serumprüfung zu Steglitz. Jena, G. Fischer, **1899**.
DOERR, Handbuch der Immunitätsforsch., Bd. 2.
DOPTER, Compt. rend. soc. Biol., T. 66, **1909**.
DÜNSCHMANN, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 8.
DUNBAR, Zur Ursache und spezifischen Heilung des Heufiebers. München und Berlin **1903**.
[1] EHRLICH, Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Deutsche med. Wochenschr., **1891**.
[2] — Klin. Jahrbuch, Bd. 6, **1897**.
[3] — Deutsche med. Wochenschr., **1898**, Nr. 38.
[4] — Quelles sont les meilleurs méthodes pour mésurer l'activité des sérums? 13. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demogr.
EHRLICH, KOSSEL & WASSERMANN, Deutsche med. Wochenschr., **1894**.
EMMERICH & FONITZKY, Münch. med. Wochenschr., **1891**.
VAN ERMENGEM, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, **1896**; Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, **1897**.
FLEXNER, Journ. of experim. med., Vol. 9, 2, **1907**.

Foth, Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. d. Haustiere, Bd. 10, **1911**.
Forssman, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 38, 463, **1905**.
Fraser, Brit. med. journ., **1895**; Royal inst. of Great Britain, **1896**.
Géronne, Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 36.
[1] Grassberger & Schattenfroh, Ueber das Rauschbrandgift und ein antitoxisches Serum. Leipzig und Wien **1904**.
[2] — Das Rauschbrandantitoxin. Handb. d. Immunitätsforsch. von Kraus & Levaditi, Bd. 2.
Grosso, G., Zeitschr. f. Infektionskrankh. etc. der Haustiere, Bd. 12, H. 1, **1912**.
Guillain, Boidin & Friessinger, Compt. rend. soc. Biol., T. 63, **1907**.
Handbuch der Immunitätsforsch., Bd. 2, 217 ff.
Joest, Zeitschr. f. Tiermedizin, Bd. 7, **1903**.
Jobling, Journ. of exper. med., Vol. 11, **1909**.
Jochmann, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 20.
Jensen, Handb. d. Serumtherapie von Klimmer & Wolff-Eisner, **1911**, S. 201.
[1] Karasawa & Schick, Quantitative Bestimmung des Resorptionsverlaufes subkutan eingeführten Diphtherieheilserums mittels intrakutaner Methodik. Zeitschr. f. Kinderheilk., Bd. 1, Heft 1, **1910**.
[2] — Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 72, Heft 4, **1910**.
Kempner, Das Antitoxin des Botulismus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 26, **1897**.
Kitasato, Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 10, **1891**.
Kitt, Immunität und Schutzimpfungen beim Rauschbrand des Rindes. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann..
Knuth, Deutsche med. Wochenschr., **1905**, Nr. 12.
[1] Kolle, Handbuch der Immunitätsforsch., Bd. 2, **1909**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 44.
[1] Kolle, Heller & de Mestral, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 19, S. 809.
[2] — — Arb. a. d. Institut zur Erforsch. der Infektionskrankh. in Bern, **1908**, Heft 1.
Kolle & Otto, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., **1902**.
[1] Kolle & Wassermann, Klin. Jahrbuch, Bd. 15, **1906**.
[2] — — Deutsche med. Wochenschr., **1906**, S. 609.
[1] Kraus, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, **1903**, und Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 22.
[2] — Handbuch der Technik u. Methodik d. Immunitätsforsch., Bd. 2. (Rabizides Serum.)
Kraus & Bächer, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, Nr. 1, **1909**.
[1] Kraus & Doerr, Wien. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 1.
[2] — — Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 27, S. 1178.
[1] Kraus & Schwoner, Centralbl. f. Bakt., **1908**.
[2] — — Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, **1909**.
Kraus & v. Stenitzer, Wien. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 12.
Krumbein & Schatiloff, Deutsche med. Wochenschr., **1908**.
Kruse, Rittershaus, Kemp & Metz, Zeitschr. f. Hyg. usw., Bd. 57, Heft 3.
Landmann, Deutsche med. Wochenschr., **1908**, Nr. 16 und 48.
Laroche & Grigaut, Compt. rend. soc. Biol., T. 70, Nr. 15, **1911**.
Leclainche, Revue vétér., 25. Année, **1900**.
Leclainche & Vallée, Ann. de l'inst. Pasteur, T. 14.
Leishman, Brit. med. journ., **1901** (wie Neufeld & Händel, Abhandl. **1907**).
Levaditi, Handb. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, **1909**.
Levy, Klin. Jahrb., Bd. 25, 121 ff., **1911**.
Liefmann, Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 12.
Lindemann, Ueber Tropine und Opsonine im Diphtherieserum. Arb. Kais. Ges.-Amt, **1911**.
Lindenstein, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 39.
Loeffler, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, S. 2097.
Lorenz, Schutzimpfungsversuche gegen Schweinerotlauf. Centralbl. f. Bakt., **1896**.
Macfadyen, Centralbl. f. Bakt., **1906**.
[1] Madsen, Ueber Messung der Stärke des Antidiphtherieserums. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 423.
[2] — Kraus-Levaditis Handb. d. Immunitätsforsch., Bd. 2, 137.
[3] — Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 37, **1905**.
Martin & Cherry, Proc. roy. soc., T. 63 et 64.
Martin, Prevot & Loiseau, Soc. Biol., T. 39, **1910**.

[1] MARX, Die Wertbestimmung des Schweinerotlaufserums. Deutsche tierärztl. Wochenschr., **1901**, Nr. 6.
[2] — Mitteilungen aus der prüfungstechnischen Praxis. Festschrift f. R. KOCH, Jena **1903**.
[3] — Zum Nachweis kleiner Mengen von Diphtherieantitoxin. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36.
[1] MENDEZ, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, **1898**.
[2] — Ebenda, Bd. 26, **1899**.
[3] — Ebenda, Bd. 37, **1904**.
[1] MENZER, Berl. klin. Wochenschr., **1902**.
[2] — Zeitschr. f. klin. Med., **1902**.
[3] — Deutsche med. Wochenschr., **1903**.
MENABUONI, Sulla presenza in circulo di tossina nella difterite. Riv. di clin. pediatr., **1910**.
MENTZ v. KROGH, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 68, Nr. 2, **1911**.
METSCHNIKOFF, ROUX & SALIMBENI, Ann. de l'inst. Pasteur, **1896**, Nr. 5.
MEYER, Die Antistreptokokkensera etc. Handb. der Serumtherapie von WOLFF-EISNER, **1910**.
MEYER & BERGELL, Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 18.
MONTI, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 49, Heft 45.
MORGENROTH, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, **1904**.
MOSES, Memor. do instit. Oswaldo Cruz, Vol. 2, **1910**.
MYERS, Lancet **1900**.
[1] NEUFELD, Med. Klinik, **1908**, Nr. 30.
[2] — Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, Heft 3, **1910**.
[3] — Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 44.
[1] NEUFELD & HÄNDEL, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, **1910**.
[2] — — Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 34, Heft 2, S. 166 und Heft 4, S. 293, **1910**.
[3] — — Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 15.
[4] — Ueber den Zusammenhang von Heilwert und Antitoxingehalt des Diphtherieserums. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 38, **1911**.
NEUFELD & KANDIBA, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 40, Heft 1, **1912**.
NEUFELD & RINDEMANN, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 54, **1912**.
NEUFELD & UNGERMANN, Ebenda.
ONAKA, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 66, **1910**.
OTTO, Die staatliche Prüfung der Heilsera. Jena, G. Fischer, **1906** *).
OTTO & SACHS, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther., Bd. 3, **1906**.
PANE & LOTTI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 43, **1907**.
PFEIFFER, R., Diskussionsbemerkungen. 2. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin 1908. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Bd. 42, **1909**.
[1] PFEIFFER & PESSAU, Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, **1910**.
[2] — — Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 35.
PUHL, Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, **1907**.
[1] RÖMER, Arch. f. Ophthalmologie, Bd. 52, 71 ff., **1901**.
[2] — Ueber den Nachweis sehr kleiner Mengen des Diphtheriegiftes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, 308.
[3] — Serumtherapie der Pneumokokkeninfektion der menschlichen Cornea. Wiesbaden **1909**.
[4] — Handbuch der Serumtherapie von WOLFF-EISNER, München **1910**.
RÖMER & SAMES, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, 344.
RÖMER & SOMOGYI, Ebenda.
RÖMER & JOSEPH, Spezifisch wirksames Serum gegen das Virus der epidemischen Kinderlähmung. Münch. med. Wochenschr., **1910**.
ROSENAU, The immunity unit for standardizing diphtherie-antitoxin. Bull. 21. Hyg. laborat. U. S. health and marine hosp. serv., Washington.
ROSENBERG, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, 379, **1911**.
ROSENTHAL, Deutsche med. Wochenschr., **1903**.
ROUX, Mésure de l'activité des sérums. 10. Congr. internat., Paris **1910**.
ROUX, MARTIN & CHAILLON, 300 cas de diphthérie traités par le sérum antidiphthérique. Ann. de l'inst. Pasteur, **1894**, p. 644.
RUPPEL, Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 34.

---

*) R. OTTO usw.: Russische Uebersetzung von N. ANDREEW, St. Petersburg 1912.

Rusznyak, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therapie, Bd. 10, Nr. 1 und 2, **1911**.
Salge, Ueber den Durchtritt von Antitoxin durch die Darmwand des menschlichen Säuglings. Jahrbuch f. Kinderheilk., N. F. Bd. 60.
[1] Schnürer, Zur Wertbemessung des Rotlaufserums. Tierärztl. Centralbl., **1905**, S. 325.
[2] — Handbuch der Immunitätsforsch., 1. Erg.-Bd., **1911**.
Schottelius, Med. Klinik, Nr. 32, S. 1528.
Schubert, Versuche über die Wertbemessung des Sobernheimschen Milzbrandserums. Inaug.-Diss. Gießen **1903**.
Salimbeni, Choleratoxine und Antitoxine. Handb. d. Immunitätsforsch., 1. Erg.-Band, **1911**.
Sclavo, Berl. klin. Wochenschr., **1901**, Nr. 18, S. 191.
[1] Shiga, Zeitschr. f. Hyg. usw., Bd. 60, 75ff., **1908**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Bd. 41.
Späth, Ref. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 26, S. 1468.
Spiess, Deutsche med. Wochenschr., **1912**, Nr. 5, S. 207.
[1] Sobernheim, Untersuchungen über die Wirksamkeit des Milzbrandserums. Berl. klin. Wochenschr., **1897**.
[2] — Berl. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 22.
[3] — Handbuch der Serumtherapie von Wolff-Eisner, München **1910**.
[4] — Handb. d. Immunitätsforsch., Bd. 2, Jena **1909** und 1. Erg.-Bd., 1911.
Steinhardt & Banzhaf, Proc. of soc. for exp. biol. med., Vol. 5, **1907**.
Tarozzi, Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 38, 619.
Tizzoni, Riforma medica, **1901**.
Uffenheimer, Der Nachweis des Toxins in dem Blute der Diphtheriekranken. Münch. med. Wochenschr., **1906**, S. 1607.
[1] Uhlenhuth, Handb. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, **1909**.
[2] — Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 64, **1912**.
Ungermann, Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 54, **1912**.
Ungermann & Kandiba, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 40, **1912**.
Vaillard & Dopter, Sérothérapie de la diphthérie bacillaire. Paris **1909**.
Voges & Schütz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 28, **1898**.
Wassermann & Bruck, Med. Klinik, **1905**, Nr. 55.
Wassermann & Leuchs, Klin. Jahrbuch, Bd. 19, Heft 3, **1908**.
Weichardt, Zur Serumbehandlung des Heufiebers. Berl. klin. Wochenschr., **1906**.
Weitz, Med. Klin., **1912**, Nr. 26.
Winkelmann, Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 1.
Wolff-Eisner, Handbuch der Serumtherapie, München **1910**.
Wrzosek, Wien. klin. Wochenschr., **1905**.

XIII.

Kolloide und Lipoide in der Immunitätslehre.

Von

Dr. **Karl Landsteiner**

in Wien.

A. Beziehungen der Immunitätslehre zur Kolloidchemie*).

I. Die Immunsubstanzen als Kolloide.

Die für die Immunitätslehre hauptsächlich in Betracht kommenden Stoffe, die Antigene und Antikörper, haben eine gemeinsame Eigentümlichkeit, insofern sie ohne Ausnahme Kolloide sind**).

Wenn auch nicht alle Kolloideigenschaften sich an den Immunsubstanzen leicht nachweisen lassen, da sie immer in Mischung mit großen Mengen anderer Stoffe vorkommen und manche Methoden der Kolloiduntersuchung, z. B. die optische, aus diesem Grunde versagen, so ist trotzdem die Tatsache der kolloiden Beschaffenheit der Immunstoffe, wie aus den folgenden Abschnitten zu entnehmen ist, sicher genug bewiesen und gestattet schon jetzt eine ganze Reihe von Besonderheiten dieser Stoffe und ihrer Wirkungen aus dem allgemeinen Verhalten der kolloiden Lösungen abzuleiten.

1. Diffusion und Dialyse.

Die entscheidendsten Kriterien für den Kolloidzustand der Immunsubstanzen liefern jene Vorgänge, die zuerst zur Aufstellung des Begriffs der Kolloide und zu deren Charakterisierung und Darstellung dienten, nämlich die Diffusion und Dialyse. In Uebereinstimmung mit den Kolloiden und im Gegensatz zu Kristalloiden diffundieren die Immunstoffe sehr langsam und passieren, wie zahlreiche Erfahrungen lehren, Dialysiermembranen äußerst schwer***).

Ueber die Verwendung verschiedener Dialysiervorrichtungen aus Pergament, Kollodium, tierischen und pflanzlichen Membranen und die technischen Einzel-

---

*) Zusammenfassende Darstellungen bei PAULI[1a]); ZANGGER[1b]); PORGES[1c]) LANDSTEINER[1d]); BILTZ[1e]); GENGOU[1f]); MICHAELIS[1g]); PRIBRAM[1h]).

**) cf. LANDSTEINER, l. c.; KLEIN[2a]), Ueber die angebliche Bildung von Antikörpern gegen Farbstoffe vgl. DE ANGELIS[2b]) und dagegen TAKEMURA[2c]).

***) Ueber die Diffusion von Kolloiden vgl. z. B. FREUNDLICH[3a]); WOLFGANG OSTWALD[3b]); MÜLLER[3c]).

heiten solcher Versuche siehe Pick[4], Abderhalden[5], Ostwald[5a], Zsigmondy & Heyer[6].

Messende Versuche über die Diffusion von Immunstoffen stellten Arrhenius & Madsen[7] an. Sie schichteten Lösungen der zu untersuchenden Substanzen über erstarrte 5-proz. Gelatine und untersuchten nach wochenlangem Stehen verschiedene Schichten der Gelatine auf ihren Gehalt an den hineindiffundierten Stoffen. Sie fanden als Diffusionskonstante bei 12° C, ausgedrückt in Tagen und Zentimetern, für

Natriumchlorid	0,94
Diphtherietoxin	0,014
Diphtherieantitoxin	0,0015
Tetanolysin	0,037
Antitetanolysin	0,0021.

Zum Vergleich seien nach einer Tabelle von Wolfg. Ostwald[8] die folgenden von Herzog bei 18° C ermittelten Zahlen angeführt:

Ovalbumin	0,059
Pepsin	0,070
Invertin	0,033.

Arrhenius berechnet aus seinen Messungen Werte für das Molekulargewicht der geprüften Stoffe, die mit denen des Eiweißes von gleicher Größenordnung sind *) **).

Da zwischen Toxinen und Antitoxinen nach den angeführten Zahlen in bezug auf die Diffusionsgeschwindigkeit beträchtliche Unterschiede bestehen, so ist eine Trennung der beiden Arten von Stoffen durch Diffusion möglich (vgl. Arrhenius[11]). Diese Methode und ein prinzipiell neues Verfahren der Filtration durch Gelatine unter Druck benützten Martin & Cherry[12] und Craw[13]. Martin & Cherry stellten ihre Filter in der Weise her, daß sie Chamberlandkerzen mit Gelatine tränkten und hohen Druck (50—100 Atmosphären) zur Anwendung brachten ***). Mit Hilfe dieser Versuchsanordnung konnten Martin & Cherry und Craw Toxine von antitoxinhaltigen Lösungen abfiltrieren bzw. in der Gelatineschicht anreichern †).

Die von van Calcar[16] gemachte Angabe, daß sich durch Diffusion unter geringem Druck Toxine und Toxone trennen lassen, ist durch eine von Roemer[17] gemachte Nachprüfung sehr zweifelhaft geworden.

Druckfiltrationen unter Benützung von Membranen mit abgestufter Durchlässigkeit führte Bechholdt[18] ††) mit Hilfe des von ihm als Ultrafiltration bezeichneten Verfahrens aus.

*) Bedenken gegen diese Schätzungen äußert Wolfg. Ostwald[9]). Ueber die Molekulargröße von Kolloiden vgl. Nernst, Lehrb.

**) Aus Diffusionsversuchen von Flexner & Noguchi[10]) ergibt es sich, daß die Diffusion von Toxinen durch die Anwesenheit anderer Kolloide verzögert werden kann. (Tetanolysin diffundiert schneller als Tetanotoxin, Cobraneurotoxin schneller als Cobrahämolysin.)

***) Ueber die Passage verschiedenartiger Stoffe durch Gelatinefilter und die Rolle der Adsorption bei diesem Prozeß Craw[14]).

†) Vgl. über Dialyse und Filtration von Immunstoffen und Kolloiden im allgemeinen Frouin[15a]). Marbé[15b]); van Calcar[15c]); Manea[15d]); Duclaux[15e]); Cotton & Mouton[15f]); Malfitano[15g]); Lillie[15h]); Zangger[15i]); von Fermenten: Hedin[15k]); Strada[15l]).

††) Eine neue Technik zur Herstellung von Ultrafiltern (Zusatz von Glyzerin und Ricinusöl zur Kollodiumlösung), die bei sehr geringem Druck verwendbar sind, beschrieb Schoep[18a]), die Herstellung trocken sterilisierbarer Filter Duclaux & Hamelin[18b]).

Die Filtration geschah durch Gallerten verschiedener Konzentrationen, die meist in Filtrierpapier eingelagert wurden, z. B. durch Kollodium oder mit Formaldehyd gehärtete Gelatine bei einem Ueberdruck von 0,2—5 Atmosphären. Die Methode gestattet nach den Erfahrungen des Verfassers durch Verwendung verschieden dichter Filter bis zu einem gewissen Grade die Teilchengröße der gelösten Stoffe zu bestimmen, und auch hier bestätigt es sich, daß die Teilchengröße von gelösten Toxinen eine beträchtliche ist. So steht in bezug auf den Durchtritt durch Gallertfilter das Diphtherietoxin etwa zwischen Serumalbumin und Protalbumosen. Ein Vergleich zwischen gewöhnlichem Serumeiweiß und Antitoxin ist anscheinend noch nicht vorgenommen worden. Die Ergebnisse dieser Experimente beruhen übrigens nicht durchaus auf der mechanischen, nur von der Porengröße abhängigen Filterwirkung, sondern auch auf Adsorptionseffekten zwischen den gelösten Stoffen und dem Filtermaterial (s. S. 1245).

Eine andere prinzipiell anwendbare Methode der Bestimmung der Teilchengröße kolloider Lösungen (des sog. Dispersitätsgrades nach der Nomenklatur von Wolfg. Ostwald), nämlich die Beobachtung der Sedimentierung unter dem Einfluß der Schwere oder der Zentrifugalkraft[19], wurde bei Immunstoffen bisher nicht angewendet.

2. Verhalten im elektrischen Stromgefälle.

Wird durch kolloide Lösungen ein elektrischer Strom geschickt, so zeigen die Kolloidpartikel je nach ihrer Beschaffenheit und den Eigenschaften des Lösungsmittels eine Bewegung zu dem einen oder dem anderen Pol, die eine elektrische Ladung der Teilchen erkennen läßt*). Häufig ist der Sinn der Ladung derart durch die chemische Beschaffenheit der Kolloidteilchen bestimmt, daß basische Stoffe zur Kathode, saure zur Anode wandern. Die Erklärung dieser Erscheinung ergibt sich am einfachsten aus der Hypothese, daß die Ladung der Kolloidteilchen durch elektrolytische Dissoziation**) erfolgen kann, eine Anschauung, die, wenn auch für die elektrische Ladung in Flüssigkeit suspendierter Teilchen außerdem andere Ursachen in Betracht kommen, doch besonders in der Anwendung auf organische Kolloide sich als sehr nützlich zu erweisen scheint. Es ist dann die elektrische Konvektion dieser Kolloide im Wesen der gewöhnlichen Elektrolyse sehr ähnlich und die Teilchen selbst können, wenn man von ihrer beträchtlichen Größe absieht, mit Ionen verglichen werden.

Dieser Vorstellung entsprechen die Beobachtungen, die an Eiweißkörpern gemacht wurden. Da die Proteine amphotere Elektrolyte sind, so ist zu erwarten, daß sie durch Zusätze von Basen, bzw. Säuren Ladungen entgegengesetzten Sinnes erhalten, und Hardy[22] hat bei koaguliertem, Pauli[23] bei nativem Eiweiß ein solches Verhalten wirklich nachgewiesen. Das dialysierte Eiweiß zeigt nach diesen Versuchen schwache elektronegative Ladung, wird durch Säuren positiv, durch Basen stärker negativ geladen.

Ueber das Verhalten von Immunstoffen (Toxinen, Hämolysinen, Agglutininen) im Gefälle des elektrischen Stromes liegen eine Anzahl zum Teil widersprechender Angaben von[24]***). Die Ursache der Schwierigkeiten liegt darin, daß sich die Immunstoffe ähnlich verhalten wie Eiweißkörper, und es demnach von der Beschaffenheit der in der Lösung neben den Immunstoffen vorhandenen Körper ab-

---

*) Vgl. Wolfg. Ostwald[20a]); Freundlich[20b]); Höber[20c]); Müller[20d]).
**) Billitzer[21]).
***) Ueber das Verhalten von Fermenten s. Michaelis[24a]).

hängen kann, welche Ladung jene aufweisen. Es wurde außerdem nicht immer beachtet, daß die an den Elektroden sich bildenden sauren und basischen Produkte eine Umladung hervorrufen können.

In Versuchen von Landsteiner & Pauli[25] wurden diese Fehlerquellen ausgeschaltet und es zeigten pflanzliche Agglutinine und Serumhämagglutinine das Verhalten amphoterer Stoffe. Sie wanderten in schwach alkalischer Lösung zum positiven, in schwach saurer Lösung zum negativen Pol. Aehnlich verliefen unpublizierte Versuche derselben Autoren mit Hämotoxinen (Staphylolysin und Arachnolysin). Es ist also vorläufig zu schließen, daß sich Agglutinine und Toxine im elektrischen Gefälle ähnlich verhalten wie Eiweißkörper, und dem widersprechen wohl auch die zum Teil abweichenden Resultate anderer Autoren nicht; wenigstens ist es bisher niemals gelungen, durch Anwendung des elektrischen Stroms Immunstoffe von den begleitenden Eiweißkörpern zu trennen.

Ueber die Ladung der bei der Wassermannschen Reaktion wirksamen Körper s. Schmidt[26].

3. Uebereinstimmung der Immunstoffe mit hydrophilen Kolloiden.

Die kolloiden Lösungen werden gewöhnlich in zwei Gruppen eingeteilt, in Suspensionskolloide und hydrophile oder Emulsionskolloide[27].

Der Unterschied beider Kategorien tritt am auffallendsten darin zutage, daß Lösungen der ersten Art keine beträchtliche Viskosität besitzen und schon bei geringem Salzgehalt nicht mehr bestehen bleiben, während die hydrophilen Kolloide viskös sind und nur durch hohe Salzkonzentrationen, und zwar durch Alkali-, Ammonium- und Magnesiumsalze in der Regel in reversibler Weise gefällt werden, also so, daß die Niederschläge in Wasser löslich sind. Den Typus hydrophiler Kolloide zeigen die organischen Kolloidsubstanzen, deren wichtigste Vertreter die Eiweißkörper sind, und mit diesen stimmen die Immunstoffe, die nach der Ansicht vieler Autoren selbst Proteine oder diesen verwandte Körper sind*), in ihrem Verhalten im allgemeinen überein. Die Antikörper und Antigene lassen sich wie Albumin bzw. Albumosen und Peptone durch hohe Elektrolytkonzentrationen aussalzen**), und das charakteristische Verhalten der Fällbarkeit macht für eine Anzahl der Körper den Schluß wahrscheinlich, daß die Fällungen nicht nur durch Adsorption der Immunstoffe an die aus den Lösungen ausfallenden Eiweißniederschläge zustande kommen. Es ist in dieser Beziehung auf einige genau untersuchte Beispiele hinzuweisen, z. B. die Aussalzung von Phytotoxinen (Osborne, Mendel & Harris[30]) und die Fällung der Antitoxine und Agglutinine des Serums (Pick[31]).

Auch andere Arten der Eiweißkoagulation, z. B. die Fällung durch Alkohol, findet man bei den Antikörpern wieder. Die Alkoholfällungen sind ähnlich wie die der Eiweißkörper in wechselndem, meist allerdings nur in beschränktem Grade reversibel. In einem Falle, nämlich jenem der pflanzlichen Agglutinine (Abrin, Phasin), zeigt sich eine Uebereinstimmung darin, daß sowohl ein Teil der Eiweißkörper der betreffenden Pflanzensamen als auch die Agglutinine durch Alkohol

*) cf. Landsteiner & Prášek[28].
**) Vgl. Pick[29]); Pribram[29a]), Ueber die Einwirkung von Fermenten s. [29b]).

schwer denaturiert werden und aus den Niederschlägen auch nach längerer Einwirkung von Alkohol wieder zum großen Teil in Lösung zu bringen sind.

Der Hitzeempfindlichkeit vieler hydrophiler Kolloide (und deren höherer Resistenz in trockenem Zustande) entspricht die Inaktivierung der Immunstoffe durch Erwärmung, und eine Beziehung zu jenen Eiweißveränderungen, die bei der Hitzegerinnung stattfinden, ist zunächst recht wahrscheinlich. Unter dem gleichen Gesichtspunkt sind wohl auch andere Arten der Inaktivierung zu betrachten, z. B. jene, die durch Schütteln, langes Aufbewahren oder Belichtung vor sich gehen. (Bezüglich der Eigentümlichkeit gewisser kolloider Stoffe, durch Trocknen dauernde Aenderungen zu erfahren, vgl. z. B. B. MARIE & TIFFENEAU[32].)

Ein eingehender experimenteller Vergleich der sogenannten Inaktivierung von Immunstoffen mit der Hitzeveränderung von Proteinen liegt allerdings noch nicht vor, doch bestehen Anhaltspunkte für eine Uebereinstimmung in manchen Zügen. So gibt PICK[33] an, daß Harnstoff hemmend auf die Inaktivierung von Antikörpern und auf die Eiweißkoagulation einwirkt, und nach einer Beobachtung von PORGES[34] geht mit der Hemmung der Hitzekoagulation von Eiweißkörpern durch Formaldehyd gleichzeitig eine Behinderung der Bildung sogenannter Agglutinoide einher (s. S. 1260).

Die auffallenden Versuchsergebnisse von FROUIN[35], denen zufolge sich im Serum Immunstoffe vom Serumeiweiß durch Koagulation trennen ließen, haben noch keine eingehende Nachprüfung erfahren.

Eine Uebereinstimmung der Inaktivierungserscheinungen mit der Hitzekoagulation besteht auch darin, daß hier wie dort von einem kritischen Temperaturpunkt nicht gesprochen werden kann. Die Inaktivierungstemperatur ist keine bestimmte, sondern gilt nur für eine gewisse, aus praktischen Gründen gewöhnlich kurz bemessene Erwärmungszeit und nimmt mit zunehmender Dauer der Inaktivierung ab. Dem entspricht es, daß auch bei niederer Temperatur die Immunstoffe im allgemeinen mit der Zeit unwirksam werden.

Zahlenmäßige Angaben und die Formulierung gesetzmäßiger Beziehungen zwischen Temperatur und Inaktivierungszeit finden sich bei ARRHENIUS[36], STRENG[37]. Den Einfluß von Salzen auf die Inaktivierung der Komplemente untersuchte FRIEDBERGER[38], s. l. c.[83], [86a].

4. Adsorption und Filtration der Immunstoffe (Komplementbindung).

Unter Adsorption wird häufig unabhängig von einer theoretischen Begriffsbestimmung die Aufnahme gelöster (oder gasförmiger) Substanzen durch fein verteilte feste Körper verstanden. Untersuchungen der letzten Jahre haben es wahrscheinlich gemacht, daß die sogenannte Adsorption gelöster Stoffe im Wesen verschiedene Vorgänge umfaßt. Einer dieser Prozesse wurde neuerdings durch H. FREUNDLICH[39] in eingehender Weise untersucht und dahin definiert, daß bei der Adsorption kristalloider Lösungen ein echtes Gleichgewicht vorliege, das von der chemischen Natur des adsorbierenden Körpers wenig beeinflußt wird, und daß die Adsorption (nach einem Satze von GIBBS) darauf beruhe, daß solche gelöste Stoffe, die die Oberflächenspannung erniedrigen, sich in der Oberfläche anreichern. Bei der Adsorption von Eiweißkörpern, die wegen der zu vermutenden Proteinnatur der Antikörper für die hier erörterten Erscheinungen

von besonderer Bedeutung ist, kommt wahrscheinlich eine andere Art der Adsorption in erster Linie in Betracht*).

Die Adsorption der Eiweißkörper wurde zum Zweck einer vorläufigen Uebersicht von Landsteiner & Uhlirz[41] mit Hilfe einer Reihe adsorbierender Substanzen untersucht. Es zeigte sich, daß Eiweiß relativ leicht von anorganischen Pulvern mit sauren oder basischen Eigenschaften, z. B. von Eisenoxyd, Kieselsäure, sauren Silikaten aufgenommen wird**), daß also hier die Adsorption in hohem Grade von der chemischen Beschaffenheit der adsorbierenden Körper abhängig ist, wie das aus der folgenden Tabelle hervorgeht.

Aus Globulinlösungen von etwa 2—3 Prom. nahmen die nachstehenden Substanzen folgende, in Prozenten des gesamten Gehaltes ausgedrückte Mengen von Eiweiß auf:

Meerschaum	100	Bariumsulfat	26
gefällte Kieselsäure	100	Calciumsulfat	18
Eisenoxyd	97	Bergkristall	10
Kaolin	64	Schwefel	2—3
Serpentin	53		

Die Bedeutung der chemischen Natur des Adsorbens, die Uebereinstimmung der Erscheinungen mit der von Suida[43] untersuchten und auf Salzbildung bezogenen Adsorption von basischen Farbstoffen durch saure Silikate, ferner die Verwandtschaft der Adsorption mit der Eiweißfällung durch kolloide Säuren und Basen machten es wahrscheinlich, daß bei der Adsorption von Eiweißkörpern elektrochemische Affinitäten wirksam sind (vgl. Wolfg. Ostwald[14]). Diese Anschauung von Landsteiner & Uhlirz, die in Uebereinstimmung mit der Kolloidtheorie von Billitzer[45] steht, wurde von Michaelis & Rona[46] ***) angenommen und durch neue Versuche gestützt, besonders durch den Nachweis der disproportionalen Adsorption von Kristalloiden und Eiweißstoffen durch verschiedenartige Adsorbentien. Beispielsweise hat Kaolin ein sehr geringes Adsorptionsvermögen für zahlreiche Kristalloide, adsorbiert aber leicht Eiweißstoffe. Eine andere Eigentümlichkeit der Adsorption von Kolloiden, auf die schon Freundlich aufmerksam machte (vgl. Michaelis), ist deren unvollständige Umkehrbarkeit.

Der quantitative Verlauf der Eiweißadsorption ist ein ähnlicher wie bei Adsorptionsprozessen im allgemeinen. Die folgende Tabelle zeigt, wie aus verdünnten Lösungen relativ mehr aufgenommen wird als aus konzentrierten.

Konzentration der Globulinlösung in Prom. Eiweiß	Von Kaolin adsorbierte Menge in Proz. des Eiweißgehaltes	Konzentration der Globulinlösung in Prom. Eiweiß	Von Kaolin adsorbierte Menge in Proz. des Eiweißgehaltes
2,1	10	0,19	63
2,0	15	0,19	70
0,8	25	0,18	64
0.27	43	0,17	71
0,24	58	0,13	92
0,23	70	0,12	89
0,23	67		

*) Ueber den Einfluß des Salzgehaltes von Eiweißlösungen auf die Adsorption s. Biltz, Much & Siebert[40]), Biltz[40a]) s. S. 1262. Liter. d. Adsorption von Kolloiden bei Müller[42]).

**) Ueber das korrespondierende Eiweißfällungsvermögen derartiger Substanzen in kolloidgelöstem Zustande s. S. 1250.

***) Ueber die Adsorption von Fermenten s. [46a]).

Nach einer Berechnung von ARRHENIUS[47] entsprechen diese von LANDSTEINER & UHLIRZ approximativ bestimmten Zahlen der für Adsorptionsprozesse im allgemeinen gültigen Formel von FREUNDLICH.

Neue exakte Bestimmungen der Eiweißadsorption durch Eisenoxyd, Kaolin, Cellulose, stammen von BILTZ[48]. Aus ihnen geht hervor, daß die Eiweißadsorption unvollkommen reversibel ist und im Gegensatz zu der Adsorption von Kristalloiden der Adsorptionsformel nur in einem Teil der Fälle gehorcht.

Die Immunsubstanzen haben auch in bezug auf die Adsorption ähnliche Eigenschaften wie Eiweißkörper*). So fanden BILTZ, MUCH & SIEBERT[50], daß Toxine und Antikörper von Metallhydroxyden, z. B. Eisenhydroxyd, und auch von Kieselsäure, in irreversibler Weise adsorbiert und wie Eiweiß von kolloid gelösten Hydroxyden gefällt werden. Bei diesen Versuchen nahm der Gehalt an Toxinen vielleicht infolge chemischer Zersetzung viel stärker ab als unter ähnlichen Bedingungen der Peptongehalt der Lösungen; über das Verhalten der Adsorption von Antikörpern des Serums im Vergleich zu gewöhnlichem Serumeiweiß gaben die Versuche keine Aufschlüsse.

Untersuchungen von LANDSTEINER & STANKOVIC[51] zeigten ein eigenartiges Verhalten gewisser Agglutinine, wenn als Adsorbens Eiweißstoffe, besonders Kasein angewendet wurde. Pflanzenagglutinine und Agglutinine des normalen Blutserums wurden von Kasein leicht aufgenommen, und einige Beobachtungen sprechen dafür, daß dieser der spezifischen Agglutininbindung offenbar verwandte Prozeß Analogien mit der Anfärbung von Eiweißkörpern besitzt, die Agglutinine also wahrscheinlich eine Affinität ähnlicher Art äußern wie Farbstoffe (s. S. 1265).

Andere Beobachtungen über die Adsorption von Agglutininen, Hämolysinen, Toxinen, Präzipitinen und komplementbindenden Stoffen stammen von BECHHOLD[52], LANDSTEINER & RAUBITSCHEK[53], JACQUÉ & ZUNZ, ANDREJEW[54], NOGUCHI & BRONFENBRENNER[55], EISLER & TSURU[56]. Abgesehen von der adsorbierenden Wirkung von Lipoiden (s. S. 1268 ff.) wirkten Eiweißkörper, Stärke, Cellulose, Kollodium als Adsorbentien für Lysine und Toxine. Inwiefern diese Adsorptionseffekte in jedem einzelnen Fall an Intensität die Adsorption beliebiger gelöster Eiweißstoffe unter sonst gleichen Bedingungen übertreffen, wäre zu erfahren wichtig, könnte aber nur aus ad hoc angestellten Untersuchungen gefolgert werden, da zwischen Lösungen ganz verschiedenen Gehalts, wie es relativ konzentrierte Eiweißlösungen und sehr verdünnte Toxine sind, ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Bei einer Anzahl von Kombinationen deuten aber die bis jetzt vorliegenden Versuche, in denen die Wirkung verschiedener Adsorbentien verglichen wurde, auf die Existenz besonderer Adsorptionsaffinitäten der Immunstoffe (Agglutinine, Toxine), die wahrscheinlich mit der immunchemischen Wirkung der betreffenden Körper in naher Beziehung stehen (s. S. 1263 ff.). Auch JACQUÉ & ZUNZ[57] geben an, ein ungleiches Verhalten der Adsorption beobachtet zu haben, als sie Toxine und Antitoxine verschiedener Art mit Kohlenpulver, Tonerde, Kalk, Kieselgur, Bariumsulfat in Berührung brachten **).

Adsorptions- und Filtrationsversuche an Agglutininen, Präzipitinen und Lysinen machte ANDREJEW[58] mit Hilfe einer Reihe von Substanzen (Kaolin, Kieselsäure, Bariumsulfat, Kohle), ohne bei im übrigen mannigfachen Unter-

---

*) Ueber die Adsorption von Toxinen und die Verwendung der Adsorption zur Abscheidung und Reinigung dieser Stoffe finden sich Angaben bei ROUX & YERSIN[49]), FREUND, GROSZ & JELINEK, LINGELSHEIM, REHNS, VAILLARD & VINCENT, BRIEGER[49a]) und PICK[49b]).

**) Dieselben Autoren beobachteten, daß Toxin-Antitoxinverbindungen in auffälliger Weise wenig adsorbierbar sind.

schieden im Verhalten der einzelnen Sera generelle Regeln aufzufinden, so daß eine erneute eingehende Bearbeitung des Gegenstandes nötig erscheint, um die beobachteten Verschiedenheiten aufzuklären. Wie Andrejew wieder hervorhebt, ist die Adsorption durch das Filtermaterial auch der maßgebende Faktor für die praktisch wichtigen Verluste an Immunstoffen bei der Passage durch Bakterienfilter.

Eine besondere Rolle scheint der Adsorption bei manchen sogenannten Inaktivierungserscheinungen zuzukommen. Nach Versuchen von Landsteiner & Stankovic[59] *) werden Eiweißkörper dann in verstärktem Maße adsorbiert, wenn man ihre Lösungen derart erwärmt, daß zwar keine grobe Koagulation stattfindet, aber doch die Größe der Kolloidteilchen zunimmt, was man unter Umständen an der verstärkten Opaleszenz der Flüssigkeit bemerken kann. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese Erscheinungen eine Aufklärung einzelner jener Fälle geben können, in denen durch Erwärmen veränderte Immunstoffe ein verstärktes Bindungsvermögen besitzen. Andererseits kommt es vor, daß die durch Erwärmen verstärkte Adsorptionsfähigkeit der neben den wirksamen Stoffen in Lösung vorhandenen Substanzen eine Inaktivierung herbeiführt. Derartige Erscheinungen beobachteten Landsteiner & v. Rauchenbichler[61] bei der Inaktivierung des Staphylolysins. Passend verdünnte Lösungen dieses Lysins sind so wenig empfindlich gegen Erwärmung, daß sie selbst bei 100° nicht sehr rasch zerstört werden. Setzt man aber dem Lysin Serumeiweiß zu, so wird es schon bei viel niederer Temperatur, z. B. bei halbstündigem Erhitzen auf 65°, offenbar durch Adsorption von seiten der durch die Erwärmung veränderten Eiweißteilchen, unwirksam. Werden diese inaktiven Lösungen weiter kurze Zeit auf 100° erhitzt, so erhalten sie infolge der Zerlegung der entstandenen Verbindung wieder einen Teil ihrer hämolytischen Wirksamkeit. Durch analoge Vorgänge beim Erwärmen aktiver konzentrierter Lysinlösungen sind wohl die zunächst paradox erscheinenden, von Dreyer & Jex-Blake[62] am Megatheriolysin, von Arrhenius[63] am Staphylolysin gemachten Beobachtungen zu erklären, denen zufolge diese Stoffe beim Erhitzen auf 60—70° ganz oder fast unwirksam werden und beim nachfolgenden Erhitzen auf 100° ihre Wirksamkeit zum Teil wieder gewinnen.

Eine wahrscheinlich analoge Erscheinung ist es, wenn beim Erhitzen einer Mischung zweier verschiedener Serumarten in entsprechenden quantitativen Verhältnissen durch Bildung von Adsorptionsverbindungen der beiden Eiweißkörper die Reaktionsfähigkeit gegenüber Präzipitinseren geändert wird (Landsteiner & Prasek[64]).

Ueber ähnliche Vorgänge bei der Erhitzung von Lipoideiweißgemischen s. S. 1280. Auch Saponin wird durch Erwärmen mit Eiweißlösungen unwirksam gemacht[64].

Ueber die gegenseitige Adsorption gelöster kolloider Stoffe und die vom Autor vermutete Beziehung zu der Tatsache, daß hämolytische Wirkungen von normalem Serum durch Verdünnung gesteigert werden können, s. Bechhold[65].

Als ein spezieller, sehr wichtiger Fall von Adsorption eines immunchemisch wirksamen Körpers ist die Komplementbindung

*) s. Gengou[60]). Vgl. über die Eigenschaften von inaktiviertem Serum Sachs[60a]), über die Bedeutung der Teilchengröße bei der Wirkung von Globulinen Schmidt[60b]).

anzusehen. Den Komplementen kommt nach zahlreichen Beobachtungen die Eigenschaft zu, besonders leicht mit suspendierten und kolloid gelösten Stoffen Adsorptionsverbindungen einzugehen.

Von Substanzen, die in der Richtung geprüft wurden, sind zu erwähnen: Zellaufschwemmungen verschiedener Art (v. Dungern [66], Ehrlich & Sachs [67], Wilde [68], Hoke [69], Roemer [70], Hess [71]), Blutkörperchenstromata (Muir [72]), Pepton (Löwenstein [73]), Aleuronat, Kasein (Wilde), Carragheenschleim, Seife (v. Lingelsheim [74]), Glykogen, Inulin (Wendelstadt [75]), Kaolin, Cholesterin, Protagon (Landsteiner & Stankovic [76]), Fette (Frouin [77] [vgl. Buchner [78], Levene & Baldwin [79], Noguchi [80]], Muir [81], Uhlenhuth [82]). Auch bei der Filtration durch Bakterienfilter werden die Komplemente in beträchtlicher Menge zurückgehalten (Muir & Browning [83], Ehrlich & Sachs [84], Schmidt [85], Andrejew); über Filtration durch Kollodium s. Mutermilch [86], Beeinflussung der Filtration durch Salze [86a].

Für die Auffassung der sogenannten Komplementbindung ist es von Bedeutung, daß Komplemente auch durch geringe Mengen von Kolloidniederschlägen adsorbiert werden können. Landsteiner & Stankovic beobachteten diese Erscheinung bei Eiweißfällungen durch Abrin oder Kieselsäure [87] *), Seligmann [88] bei der Bildung von Mastixniederschlägen durch Salze und, was hervorzuheben ist, bei der Veränderung von Mastix oder Schellack durch Kochsalz auch dann, wenn ein Zusatz von Gelatine oder Serum die Bildung eines sichtbaren Niederschlages verhinderte, also keine ohne weiteres erkennbare Modifikation des in Lösung gebliebenen Kolloids stattfand, wie öfters bei der typischen Komplementbindungsreaktion.

Diesen Resultaten zufolge ist es die nächstliegende Annahme, daß die Komplementbindung durch spezifische Präzipitate oder mit Immunkörpern verbundene Zellen sich im Wesen nicht von den angeführten Adsorptionsvorgängen unterscheidet (Landsteiner & Stankovic).

Der Umstand, daß Präzipitate nicht alle Arten von Komplementen gleichmäßig aufnehmen, bildet, da die Adsorption von Kolloiden von der chemischen Beschaffenheit des Adsorbens und Adsorbendum abhängig ist, keinen Einwand gegen diese Auffassung. Andererseits steht es damit in bester Uebereinstimmung, wenn Bezzola [89] die Angabe macht, daß spezifische Präzipitate auch Lecithin zu binden vermögen. Lab wird unter diesen Bedingungen nicht erheblich adsorbiert (Hailer [90]).

Einen neuen Beleg für die Aehnlichkeit der Komplementbindung durch spezifische und unspezifische Niederschläge lieferte das Studium der Wassermannschen Reaktion. Bekanntlich beruht diese Reaktion syphilitischer Sera auf der Verbindung gewisser Bestandteile der Sera mit alkohollöslichen Stoffen normaler oder pathologisch veränderter Organe, ist also keine im Sinn der Immunitätslehre spezifische Reaktion. Trotzdem stimmt sie mit der Komplementbindung durch spezifische Kombinationen in allen Punkten überein, auch darin, daß, wie Michaelis & Skwirski [91] fanden, nur ein Teil der Komplemente, nämlich der bei der Säurefällung im Globulinniederschlag enthaltene Teil gebunden wird. Es kommt demgegenüber für die Auffassung der Komplementbindung nicht in Betracht, daß nach Michaelis & Skwirski und Amako [92] durch einzelne Adsorbentien das ganze Komplement, nicht nur wie bei der sogenannten spezifischen Komplementbindung und der Wassermannschen Reaktion der Globulinteil gebunden wird, woraus diese Autoren einen

*) Vgl. die Hämolyse durch Kieselsäure und Komplement, S. 1251.

prinzipiellen Gegensatz zwischen spezifischer und unspezifischer Komplementbindung ableiten wollen. Da nur wenig zahlreiche Stoffe in dieser Richtung geprüft wurden, erscheint diese Deduktion unzulänglich begründet, und tatsächlich wiesen Liefmann & Cohn [93] nach, daß Cholesterin ebenso wie spezifische Präzipitate nur den Globulinanteil des Komplements bindet. Auch die Ergebnisse von Gengou [94] dürften in gleichem Sinne sprechen.

Wie Sachs & Rondoni [95] bemerkten, ist die Wirksamkeit der alkoholischen Organextrakte bei der W. Reaktion unter Umständen davon abhängig, ob die Verdünnung der Extrakte rasch oder langsam vorgenommen wird. S. & R. beziehen die Unterschiede darauf, daß Emulsionen verschiedener Teilchengröße entstehen, wie aus der ungleichen Trübung der Lösungen zu schließen ist. Gatz & Inaba [96], die ebenfalls Unterschiede der hämolytischen Wirkung je nach der Art der Verdünnung des Extraktes bemerkten, und Friedemann [97] schließen sich dieser Erklärung nicht an.

Die Komplementbindung ist unter Umständen mit einem sinnfälligen Phänomen verbunden, darin bestehend, daß in der Lösung stattfindende Flockungen von Zellen verstärkt, oder überhaupt erst unter dem Einfluß des Komplementes bemerkbar werden. Derartige Erscheinungen wurden von Bordet und seinen Mitarbeitern als Konglutination beschrieben. In einer sehr bemerkenswerten Untersuchung hat nun kürzlich Gengou [98] gezeigt, daß ganz analoge Flockungen in Gegenwart von Komplement (und zwar des Globulinteiles) an gewöhnlichen Suspensionen, z. B. Mastixemulsion oder Stärkeaufschwemmung eintreten können. Auch diese Beobachtungen stützen offenbar in hohem Grade eine physikalische Auffassung der Komplementwirkung. (Ueber die Cytolyse s. S. 1271.)

II. Nachahmung immunchemischer Vorgänge mit Hilfe kolloidaler Substanzen.

Die Möglichkeit einer chemischen Bearbeitung der Immunitätsreaktionen ergab sich, als es gelungen war, an Stelle der biologischen Experimente an Tieren prinzipiell gleichartige Reagenzglasversuche zu setzen (Ehrlich). Die Phänomene, die man hier beobachtete — Agglutination, Präzipitation, Cytolyse — schienen zunächst ganz eigenartig zu sein und Analogien, die als Grundlage einer experimentellen Bearbeitung dienen konnten, wurden, solange man nur die Reaktionen der organischen Chemie zum Vergleiche heranzog, nicht bekannt. Erst die Berücksichtigung der Kolloidnatur der Immunstoffe führte zur Auffindung gleichartiger Wirkungen bei einfacheren Substanzen.

Versuche in dieser Richtung machten zuerst Landsteiner & Jagic [99] *). Sie fanden, daß das Phänomen der Hämagglutination in typischer Weise zu erzielen ist, wenn man Blutkörperchenaufschwemmungen mit Lösungen kolloidaler, anorganischer Säuren oder Basen (Kieselsäure, Molybdänsäure, Eisenoxyd, Aluminiumhydroxyd) zusammenbringt. Am geeignetsten erwies sich für solche Versuche die in salzhaltigen Lösungen stabile kolloide Kieselsäure, die schon in sehr geringer Konzentration Ausflockung von Blutzellen hervorruft und dadurch an die hohe Wirksamkeit spezifischer Agglutinine erinnert. So ist mit Hilfe der Agglutination von Blut unter Umständen noch ein Gehalt von 0,001 ‰ der im übrigen so wenig reaktiven Säure nachweisbar, während viel stärkere nicht kolloide Säuren in solcher Konzentration keine Veränderung von Blut-

*) Ueber die hier anzureihende Agglutination durch Schwermetallsalze s. Hirschfeld [99a]).

körperchen hervorbringen. Aehnlich wie bei organischen Agglutininen erfolgt die Verklumpung am raschesten, wenn mittlere Konzentrationen der Kieselsäure verwendet werden. Analoge Effekte erfolgen bei anderen Zellen, z. B. bei Spermatozoen, an denen gleichzeitig mit der Agglutination ein Verlust der Beweglichkeit zu beobachten ist, wie bei der Agglutination beweglicher Bakterien durch Blutserum. In Serumlösungen bewirkt Kieselsäure Eiweißfällung und demgemäß hebt ein Zusatz von Serum die hämagglutinierende Wirkung der Säure auf. Die Eiweißfällung wird wie die spezifische Präzipitation durch einen Ueberschuß an Serum verhindert. Auch die Inaktivierung der spezifischen Agglutinine durch Erhitzen läßt sich an Kieselsäurelösungen nachahmen, da diese ihre Wirksamkeit offenbar durch Koagulation des Kolloids verlieren, wenn man sie in verdünnter salzhaltiger Lösung erwärmt.

Die Agglutination von Blut erfolgt auch durch ausgefällte Metallhydroxyde (Landsteiner & Jagic), ferner, wie Gengou[100] zeigte (neben Hämolyse), durch fein verteilte anorganische Pulver, z. B. $BaSO_4$, $CaFl_2$ oder durch Mastixemulsionen. Diese Reaktion zeigt wie die oben beschriebene ihre maximale Intensität bei Anwendung mittlerer Mengen der anorganischen Salze und wird durch Eiweißlösungen und manche andere hydrophile Kolloide gehemmt.

Vgl. Girard-Mangin & Henri[101] und die Widerlegung der Ansichten dieser Autoren durch Gengou[102]. Ueber Agglutination durch Dextrin, Gummi, Gelatine s. K. Meyer[103], Sackur[104], über die Nachahmung der Konglutination durch Gengou s. S. 1250.

Daß Bakterien in ähnlicher Weise wie Blutkörperchen durch anorganische Kolloide agglutinierbar sind, lehren Experimente von Biltz, Much und Siebert[105] über die Einwirkung kolloider Lösungen von Eisen-, Chrom-, Aluminiumhydroxyd*) auf Suspensionen von Typhus- und Colibacillen.

Außer der Hämagglutination konnten Landsteiner & Jagic die Erscheinung der Hämolyse mit Hilfe kolloider Kieselsäure nachahmen. Als solche bewirkt diese Säure neben der Hämagglutination keine ausgesprochene Lösung des Blutes, sondern verhält sich in dieser Beziehung ähnlich wie die pflanzlichen Hämagglutinine. Hingegen gelingt es, typische Hämolyse durch Anwendung bestimmter, und zwar derselben Zusätze hervorzurufen, die auch bei Hämotoxinen und hämolysierenden Seren als sogenannte Komplemente fungieren. Die eine der aufgefundenen Kombinationen ist die von Kieselsäure mit Lecithin. Ob diese Form der Hämolyse mit irgendeiner der bekannten Aktivierungen von Cobragift durch verschiedenartige Lipoide in Uebereinstimmung steht, muß vorläufig dahingestellt bleiben, da auch über die Vorgänge bei manchen Arten der Aktivierung von Cobragift noch keine volle Klarheit besteht. Trotzdem dürfte der angeführte Fall insofern von Wichtigkeit sein, als er ein ziemlich durchsichtiges Beispiel der toxischen Kombinationswirkung eines wasserlöslichen Kolloids und eines Lipoids gibt, die beide in den verwendeten Mengen an sich nur geringe hämolytische Wirksamkeit besitzen.

---

*) Ueber bakterizide Wirkungen von Hydrosolen s. Henri & Cernovodeanu und Girard-Mangin[105a]); Porges[105b]).

Eine Verstärkung der Säurehämolyse zeigte sich auch in Versuchen von Arrhenius[106] *) bei der Kombination nicht kolloider Säuren (z. B. Borsäure) mit Lecithin. Die von Arrhenius untersuchten Substanzen sind aber ebenso wie eine von v. Liebermann & v. Fényvessy[107] angegebene Anordnung, abgesehen von anderen Momenten, schon wegen der verhältnismäßig hohen angewendeten Säurekonzentrationen nicht gut mit Immunstoffen zu vergleichen.

Hämolytische Effekte ließen sich auch erzielen, wenn man in geeigneter Weise hergestellte Kieselsäure mit Blutserum kombinierte, z. B. Kieselsäure und Kaninchenserum auf Kaninchenblut einwirken ließ. Die Komplementwirkung des Serums wird in ähnlicher Weise wie bei hämolytischem Serum durch kurzes Erhitzen auf 55°, durch Behandeln des Serums mit Aufschwemmungen von Hefe oder Kokken, durch Einwirkung von Papayotin aufgehoben. Diese Versuche von Landsteiner & Jagic wurden von v. Dungern & Coca[108] mit gleichem Erfolg wiederholt und ergänzt. v. Dungern & Coca zeigten, daß die Aktivierung von Kieselsäure durch frisches Blutserum nur bei bestimmten Mengenverhältnissen zustande kommt und durch Salzzusätze in derselben Weise beeinflußt wird wie die typische Serumhämolyse. In neuen Versuchen konnten Landsteiner & Rock[108a] außerdem Komplementbindungsreaktionen mit SiO_2 + Serum erzielen, wenn diesem hämolytischen System Eiweiß und spezifisches Präzipitin oder Syphilisserum und alkoholischer Herzextrakt zugeführt wurde und sie fanden auch, daß die Eigenschaft des Serums, Kieselsäure zu komplettieren, bei der Einwirkung von Wasser und CO_2, und von Aether in prinzipiell ähnlicher Weise verändert wird, wie die gewöhnliche Komplementfunktion. Demnach ist der Schluß gerechtfertigt, daß die Aktivierung von Kieselsäure mit den sogenannten Komplementwirkungen im Wesen übereinstimmt.

Aus den angeführten Ergebnissen geht hervor, daß man mit Hilfe organischer kolloider Lösungen Modelle von Immunreaktionen herstellen kann, die ihren Vorbildern sehr nahe kommen, und zwar sowohl nach der Art der Reaktionserscheinung als auch besonders in bezug auf die bei immunchemischen Prozessen so auffällige Wirkung sehr kleiner Substanzmengen. Mit Hilfe anderer als kolloider Lösungen konnten ähnliche Effekte bisher nicht erzielt werden, und so liefern diese Modellversuche einen sehr anschaulichen Beweis dafür, daß die Besonderheit der immunchemischen Prozesse von der kolloiden Beschaffenheit ihrer Substrate abhängig ist.

III. Die immunchemischen Vorgänge als Kolloidreaktionen.

Der gegebenen Charakterisierung der Antigene und Antikörper als Kolloidsubstanzen entspricht eine Reihe allgemeiner Gesetzmäßigkeiten ihrer Reaktionen, wodurch diese den sogenannten Adsorptionsvorgängen nahestehen.

1. Quantitative Verhältnisse der Immunreaktionen.

Die in der ersten Zeit des Studiums der Immunreaktionen auf Grund der Ehrlichschen Theorie gemachte Voraussetzung, daß die Immunkörper sich nach konstanten Proportionen vereinigen, stimmt

*) Ueber kombinierte Wirkung verschiedener hämolytischer Stoffe s. Frei[106a]); Madsen & Arrhenius[106b]); Zangger[106c]); Cernovodeanu[106d]) & Henri; Sachs[106e]).

zumeist nicht ohne weiteres mit den Versuchsergebnissen überein und erfordert deshalb komplizierte, von Fall zu Fall wechselnde (und experimentell nicht verifizierte) Hilfshypothesen, besonders die Voraussetzung der gleichzeitigen Reaktion mehrerer ähnlicher Substanzen mit verschieden großer Affinität (s. u. S. 1256). Es lag demgemäß genügende Veranlassung vor, nach einfacheren theoretischen Darstellungen zu suchen und BORDET[109] vertrat auf Grund seiner Versuche zuerst die Ansicht, daß die Verbindung von Immunstoffen in der Regel nach inkonstanten Verhältnissen vor sich gehe und der je nach der Konzentration der Lösungen variierenden Adsorption von Farbstoffen vergleichbar sei. Demgemäß fallen die quantitativen Verhältnisse der Immunreaktionen, ganz abgesehen von hypothetischen Vorstellungen, unter ein allgemeines Gesetz[110], das für mannigfache Arten von Adsorptionsvorgängen gilt und dessen Zutreffen für die Immunreaktionen bei der kolloiden Natur der wirkenden Stoffe von vornherein zu erwarten ist (LANDSTEINER & JAGIC[111], BILTZ[112], ZANGGER[113], CRAW[114]).

Als einfachster, zunächst zu betrachtender Fall bot sich die Absorption der Agglutinine (und Lysine) aus dem Grunde dar, weil hier die aus zwei Komponenten gebildete Verbindung (z. B. Agglutinin + Bakterien) sich als Sediment abtrennen läßt und in der überstehenden Flüssigkeit der unverbundene Rest der einen Substanz (des Agglutinins) quantitativ bestimmbar ist.

Ermittelt man derart die Werte des aufgenommenen Agglutinins, so findet man, daß mit steigender Agglutininkonzentration zwar die Absorption absolut zunimmt, die aufgenommene relative Menge aber sinkt (EISENBERG & VOLK*). Analoge Kurven wurden bei verschiedenen Adsorptionsvorgängen gefunden, so von VAN BEMMELEN[116] bei der Aufnahme von Salzsäure durch das Hydrogel der Zinnsäure, von BILTZ[117] bei der Adsorption von Benzopurpurin, Molybdänblau, Kollargol durch Aluminiumhydroxyd, von Molybdänblau und Vanadinpentoxyd durch Seide, Benzopurpurin durch Baumwolle (vgl. GEORGIEVICS[118]).

Diese Vorgänge lassen sich in einer Anzahl der Fälle[119] annähernd durch eine empirische Formel von der Gestalt $\frac{C_1^p}{C_2} = k$ darstellen (bzw. bei variablen Mengen des Absorbens durch $\left(\frac{C_1}{n}\right)^p = kC_2$), worin C_1 die Konzentration der adsorbierten, C_2 die Konzentration der gelöst gebliebenen Substanz bedeutet, und $p > 1$ ist (vgl. BILTZ[120] s. S. 1247; über Abweichungen von dieser Formel s. S. 1257).

Ein zahlenmäßiges Beispiel für die Agglutininadsorption gibt die folgende Uebersicht einer der zahlreichen von EISENBERG & VOLK[121] angestellten Versuchsreihen, für die ARRHENIUS[122] die Formel: $\frac{C_1^{\frac{3}{2}}}{C_2} = k$ berechnet. (Die mangelhafte Uebereinstimmung bei niedrigen Konzentrationen führt ARRHENIUS auf Versuchsfehler zurück.)

*) Die Angaben von JOOS[115] über die Bildung konstant zusammengesetzter Verbindungen sind ungenügend begründet.

Aufnahme von Typhusagglutinin durch eine gleichbleibende Menge von Typhusbacillen.

Gesamte Agglutininmenge	C_1	C_2 beobachtet	C_2 berechnet
2	2	0	0,024
20	20	0	0,69
40	40	0	2,1
67	67	0	4,0
200	180	20	19,7
400	340	60	52,9
2 000	1 500	500	478
10 000	6 500	3500	3890
20 000	11 000	9000	9160

Aehnliche Uebereinstimmungen zeigten nach Arrhenius andere analoge Versuche über die Aufnahme von Agglutinin durch Bakterien, von hämolytischem Immunkörper durch Blutkörperchen (s. die folgende Tabelle von Arrhenius & Morgenroth[123]) und in fast allen Fällen ergab sich die angeführte Formel mit dem Exponenten $\frac{3}{2}$, während die Konstante verschiedene Werte aufwies, anscheinend meistens kleinere bei Seren von geringem Agglutiningehalt[125]*).

Absorption von hämolytischem Immunkörper durch Blutkörperchen.

Gesamtmenge des hämolyt. Immunkörpers	C_1	C_2 beobachtet	C_2 berechnet
250	226	24	39
330	257	55	57
670	500	170	151
1 330	850	480	376
2 700	1 710	990	942
5 000	3 070	1 930	2 050
10 000	5 800	4 200	4 800
16 700	7 820	8 880	8 870
33 000	13 900	19 100	19 700

Arrhenius gibt seinen Berechnungen der von Eisenberg & Volk gefundenen Zahlen eine hypothetische Deutung auf Grund des Guldberg-Waageschen Massenwirkungsgesetzes, indem er die Agglutininabsorption als einen Lösungsvorgang auffaßt.

In Versuchen über die Verteilung eines Stoffes zwischen zwei mischbaren Lösungsmitteln fand Nernst für den Zustand des Gleichgewichts eine Gleichung von der Form $\frac{C_1^{\,x}}{C_2} = k$ dann als gültig, wenn das Molekulargewicht der Substanz in dem Lösungsmittel, in dem die Konzentration C_2 beträgt, x-mal so groß ist als in dem anderen; so ergibt sich für die Verteilung von Benzoesäure zwischen Wasser und Benzol, da Benzoesäure in Benzol ein zweimal so großes Molekulargewicht besitzt als in wäßriger Lösung, die Formel $\frac{C^2 \text{ Wasser}}{C \text{ Benzol}} = k$. Arrhenius nimmt nun an, daß eine analoge Vorstellung für die

*) Allerdings kommen auch andere Exponenten von C_1 vor, z. B. bei künstlich abgeschwächten Seren der Exponent 2 statt $\frac{3}{2}$.

Agglutininbindung anwendbar sei und legt die von ihm ermittelte Formel dahin aus, daß bei der Agglutininbindung ein Gleichgewichtszustand eintrete, der einer Verteilung des Agglutinins zwischen zwei Lösungsmitteln entspricht, wobei das Molekulargewicht in der Flüssigkeit $1^1/_2$mal so groß sei als in den Bakterien, bzw. das Molekulargewicht des Agglutinins in gebundenem Zustand zu dem des freien Agglutinins sich verhalte wie 2:3.

Diese Auffassung von ARRHENIUS, die übrigens das Bestehen einer chemischen Verbindung zwischen Agglutinin und Bakterien nicht ausschließt (ARRHENIUS), ist, sowie die Anwendung des Massenwirkungsgesetzes überhaupt, mit den tatsächlichen Verhältnissen nicht zu vereinen, auch wenn man von den möglichen Versuchsfehlern, die nach der Ansicht von NEISSER[126] die rechnerische Verwertung der Resultate erschweren, absieht.

Ein bedenklicher Umstand liegt schon darin, daß Versuchen von MÜLLER[127] zufolge in ein und demselben Immunserum wahrscheinlich Agglutinine verschiedenen Bindungsvermögens vorhanden sind, so daß die Adsorptionskurven in Wirklichkeit die Resultanten einer Kurvenschar sein dürften. Noch entscheidender ist es, daß die für die Anwendung des Massenwirkungsgesetzes notwendige Grundvoraussetzung vollkommen reversibler Prozesse bei der Agglutininabsorption nicht zutrifft, denn aus einer Angabe NEISSERS[128] und ausführlichen Versuchen von LANDSTEINER & REICH[129] geht hervor, daß die einmal gebildeten Agglutininverbindungen besonders bei Immunseren unter den Bedingungen ihres Entstehens nur zum geringen Teil wieder zerlegbar sind, ein echtes Gleichgewicht, das sich von beiden Seiten in gleicher Weise herstellen läßt, also nicht vorliegt. Dieses Verhalten ist entscheidend gegen die Deutung der tatsächlich gefundenen Werte mit Hilfe der Hypothese von ARRHENIUS*). Andererseits wird die Einordnung der Agglutininbindung unter die Kolloidadsorptionen dadurch nahe gelegt, daß gerade bei diesen Prozessen mangelhafte Reversibilität immer wieder anzutreffen ist. Der Einwand von ARRHENIUS[131], daß die Größe des Exponenten in der Formel für die Agglutininabsorption eine andere sei als in der Regel bei Adsorptionsvorgängen (vgl. WILH. OSTWALD[132]), ist angesichts des geringen über Kolloidreaktionen vorliegenden Zahlenmaterials und der Inkonstanz (vgl. BILTZ[133]) der Größe bei verschiedenen Adsorptionen nicht beweiskräftig. Für diese Ansicht sprechen neue Versuche von DREYER & DOUGLAS[134], die überdies finden, daß der Exponent auch in einer und derselben Versuchsreihe keine Konstanz besitzt.

ARRHENIUS**) hat weiterhin als Argument gegen einen Vergleich der Agglutininbindung mit der Färbung die größere Geschwindigkeit des ersten Vorganges angeführt. Nach neuen Untersuchungen von DREYER & SH. C. DOUGLAS[135] ist aber die Geschwindigkeit, mit der der Endzustand bei der Agglutination erreicht wird, geringer als man bisher angenommen hat.

Eine ähnliche Diskussion über die von ARRHENIUS[136] versuchte Anwendung des Massenwirkungsgesetzes und die Heranziehung der Adsorptionsformel ergab sich, wie in dem schon besprochenen Falle, auch für verschiedene andere immunchemische Prozesse und im besonderen die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin.

Bekanntlich beobachtete EHRLICH an dieser Reaktion das Phänomen, daß Zusätze verschieden großer Mengen von Antitoxin zu einer bestimmten Quantität, z. B. von Diphtheriegift, disproportionale Toxinmengen absättigen und führte die Erscheinung auf die Anwesenheit einer Anzahl verschiedener Toxine und Toxinderivate mit ungleicher Giftigkeit und ungleicher Avidität für Antitoxin zurück.

---

*) Ueber andere Argumente, namentlich die Möglichkeit, für gewisse Versuchsreihen andere Exponenten einzusetzen als ARRHENIUS s. CRAW[130]).

**) Immunochemie, S. 17.

Arrhenius versuchte eine Erklärung auf Grund des Massenwirkungsgesetzes und nahm an, daß Toxin und Antitoxin nach Art von schwachen Säuren und Basen unvollständig reagieren, so daß neben der Verbindung der beiden Komponenten, je nach deren Konzentration, verschieden große Anteile sich frei in der Lösung befinden. Auch auf Grund dieser Vorstellung sind, wie Arrhenius am Beispiele der Absättigung von Ammoniak und Borsäure demonstrierte, Erscheinungen zu erwarten, die dem Ehrlichschen Phänomen entsprechen, und bei der Wahl bestimmter Formeln mit passend gewählten Konstanten ließen sich Werte berechnen, die mit den bei der Absättigung von Toxin durch Antitoxin gefundenen annähernd übereinstimmten. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß eine anscheinende Uebereinstimmung mit dem Massengesetz auch in Fällen möglich ist, die diesem ihrem Wesen nach nicht unterliegen, wenn die aktive Menge eines kolloid gelösten oder in einer Flüssigkeit suspendierten Stoffes in analoger Weise in Erscheinung tritt wie eine Lösungskonzentration (vgl. Bredig[137]). Dazu kommt, wenn man von den Bedenken, die Nernst[138] gegen die Berechnungen von Arrhenius vorbrachte, abstrahiert, der Umstand, daß in dessen Hypothese an Stelle der vielfachen Substanzen Ehrlichs mit ad hoc zugeteilten Eigenschaften die willkürliche Wahl mehrerer, in den einzelnen Fällen wechselnder Konstanten gesetzt ist, wodurch die annähernde Uebereinstimmung zwischen den beobachteten und berechneten Zahlen an Beweiskraft verliert und die Formeln den Charakter von Interpolationen annehmen (vgl. Nernst). Den entscheidendsten Einwand gegen die Anwendung des Massenwirkungsgesetzes für die Berechnung bildet auch hier wieder die unvollkommene Reversibilität der Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin. Dieses Verhalten wird, wie Nernst bemerkte, schon dadurch unwahrscheinlich, daß bei vollständiger Umkehrbarkeit des Prozesses Antitoxine im Tierversuche keinen Schutz gewähren könnten, da aus den gebildeten Antitoxinverbindungen allmählich alles Toxin abgespalten werden müßte; das Nicht-Bestehen eines echten Gleichgewichtes ist weiterhin mit Sicherheit aus dem sogenannten Phänomen von Bordet-Danysz, v. Dungern zu erschließen (s. u.).

Bei dieser Sachlage und da reversible Reaktionen in homogenen Lösungen zwischen Kolloiden bisher nicht bekannt sind (Nernst), ergibt es sich vorläufig als einfachste Darstellung, wenn man die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin als einen Adsorptionsvorgang (vielleicht der kleinen Toxinteilchen durch die größeren Antitoxinpartikel) ansieht[139] *). Das schließt keineswegs aus, daß, wie Ehrlich annimmt und manche Gründe es wahrscheinlich machen, die Toxine nicht einheitliche Substanzen sind, und daß die Verbindungen teilweise dissoziierbar sind, also Toxin und Antitoxin in neutralen Mischungen zum Teil in unverbundener Form existieren **), da auch bei der Adsorption von Eiweiß eine partielle Spaltbarkeit der Verbindungen zu beobachten ist (s. Biltz[141]).

---

*) Ein Analogon für die Art der Neutralisierung von Toxin durch Antitoxin und für das Ehrlichsche Phänomen wies Biltz am Beispiele der Adsorption von arseniger Säure durch gefälltes Eisenhydroxyd auf. Freilich handelt es sich hier nicht um eine zwischen gelösten Stoffen verlaufende Reaktion.

**) Vgl. Madsen[140a]); Otto & Sachs[140b]); Craw[140c]); Landsteiner & Reich[140d]).

Die Adsorptionshypothese impliziert die schon vorher geäußerte Annahme Bordets[142] von der Existenz verschieden zusammengesetzter Toxin-Antitoxinverbindungen mit differenten Eigenschaften, z. B. verschiedener Toxizität, wenn auch Bordet die Existenz einer Reihe chemischer Verbindungen verschiedenen Sättigungsgrades zwischen Toxin und Antitoxin zur Veranschaulichung seiner Vorstellung benützt.

Daß die Adsorptionshypothese auch den quantitativen Daten nicht widerspricht, zeigte Biltz[143]. Er benützte die Adsorptionsformel $\left(\frac{C_1}{n}\right)^p = kC_2$, worin wieder C_1 die Quantität der adsorbierten, C_2 die Konzentration der nicht adsorbierten Substanz, n die Menge des Adsorbens (Antitoxin) bedeutet und k und p Konstanten sind (s. oben) und stellte die Berechnung der von Arrhenius mitgeteilten experimentellen Daten mit Hilfe graphisch bestimmter Mittelwerte des Exponenten p für eine Anzahl von Versuchen mit verschiedenen Toxinen und Antitoxinen an. Die von Biltz berechneten Werte stimmen mit den beobachteten im allgemeinen nicht so gut, aber doch nicht viel schlechter als die aus den Formeln von Arrhenius resultierenden, und die Adsorptionsformel ist demnach als empirischer Ausdruck ungefähr ebenso zu benützen wie die von Arrhenius. Ein Beispiel dafür gibt die folgende Tabelle der Toxizitätsbestimmung einer bestimmten Menge von Diphtherietoxin bei Zusätzen steigender Antitoxinmengen.

n (Antitoxin)	C_2 beobachtet	C_2 berechn. nach der Formel von Arrhenius	C_2 berech. nach der Adsorptionsformel
0,05	74,4	87,5	86
0,1	72,8	75,1	71,2
0,15	57,6	62,7	59,5
0,2	49,8	50,6	48
0,25	32,2	38,6	35,5
0,3	28,0	27,3	25
0,35	17,2	17,5	16,5
0,4	11,1	9,9	10
0,45	5,6	6,0	5,3
0,5	1,2	4,1	2,3

Wenn in anderen Fällen die Berechnung von Biltz weniger gut stimmt als in dem angeführten, so ist zu bedenken, daß auch die Adsorption von Eiweißkörper und Farbstoffen nicht immer der gewöhnlich benützten Adsorptionsformel gut entspricht (Biltz[144]) und daß über die Adsorption zweier gelöster Kolloide experimentelle Daten außer an Immunkörpern bisher überhaupt nicht vorliegen.

Bevor über diese Prozesse genügende Erfahrungen gewonnen sind, wird es nicht möglich sein, die Berechnungen der Toxinreaktionen zu einer Entscheidung über die Adsorptionshypothese zu benützen.

Die neuen quantitativen Untersuchungen von Loewe[145] über die Aufnahme von Tetanustoxin durch Gehirnsubstanz deutet der Verfasser im Sinne eines Lösungsgleichgewichtes, doch sind die Beobachtungen nicht völlig beweisend.

Aus einigen in letzter Zeit erschienenen Abhandlungen ergibt sich das Bestehen einer auffälligen Abweichung von dem als typisch geltenden Verlauf bei der Adsorption von Farbstoffen und Immunkolloiden, darin bestehend, daß in hohen Konzentrationsbereichen die Adsorption mit steigender Konzentration der Lösung gleichbleiben oder selbst abnehmen kann, also z. B. in sehr konzentrierten Farblösungen Fasern sich schwächer färben als in Lösungen mittlerer Stärke. Solche von ihnen als „anormale“ Adsorption bezeichnete Erscheinungen sahen Biltz & Steiner[146] *) bei der Aufnahme einzelner

*) Nach Bayliss[146a]) kann das Phänomen auf der Anwesenheit die Adsorption hindernder kristalloider Stoffe beruhen.

Farbstoffe durch Baumwolle und Kohle und von Kupfersulfat durch Tone, und Freundlich[147] berichtet über eine ähnliche Erscheinung bei der Adsorption von Strychninnitrat durch Arsensulfid. Es ist gewiß bemerkenswert, daß ganz ähnliche Verhältnisse von Dreyer & Douglas[148] bei der Aufnahme von Agglutininen durch Bakterien beobachtet wurden, wenn auch die Ursachen der abnormen Adsorptionskurven in den einzelnen Fällen durchaus nicht die gleichen sein müssen (Biltz, Lottermoser[149]). Festzustellen bleibt, ob die Ansicht von Dreyer & Douglas, daß die Erscheinung bei der Agglutininadsorption durch Aenderungen der Viskosität, des Eiweiß- oder Salzgehaltes der Lösungen bedingt sein könnte, eine genügende Erklärung gibt.

Ueber die Verhältnisse der Präzipitinreaktion, die variable Zusammensetzung der Präzipitate und das Vorhandensein unverbundener Komponenten neben dem Reaktionsprodukt, s. Eisenberg[150], Müller[151], Schur, Michaelis & Fleischmann[152], v. Dungern[153], Michaelis[154], Hamburger & Arrhenius[155], über die variable Zusammensetzung der komplementbindenden Komplexe zwischen Antigen und Antikörper Gay[156].

2. Das Phänomen von Bordet-Danysz.

Immunreaktionen verlaufen fast regelmäßig so, daß der Endzustand der Systeme von der Zeit abhängt, innerhalb deren die reagierenden Substanzen zusammengebracht werden (Bordet[157], Danysz[158], v. Dungern[159], Sachs[160]*). Fügt man z. B. einer bestimmten Menge Antitoxin eine Quantität Diphtheriegift zu, so ist die Lösung nach abgelaufener Reaktion giftiger, wenn der Giftzusatz in zwei Akten erfolgt, als wenn man die ganze Toxinmenge mit einem Male zufügt. Das Endergebnis wird sowohl durch die Größe der Fraktionen als auch durch die Zeit beeinflußt, die zwischen den Zusätzen verstrich.

Die Erscheinung setzt offenbar das Bestehen irreversibler Reaktionen voraus. Die Annahme von Arrhenius, daß die Irreversibilität eine Folge sekundärer Reaktionen ist, die erst dann in merklichem Grade stattfinden, wenn die umkehrbare Hauptreaktion zum größten Teile beendet ist, hielt der experimentellen Prüfung nicht stand, denn nach Versuchen von v. Dungern[161] ist das Phänomen tatsächlich schon vor dem völligen Ablauf der Hauptreaktion nachweisbar, und auch die speziellen Hypothesen von Arrhenius[162] über die Art der supponierten Nebenreaktionen wurden aus triftigen Gründen bezweifelt (Craw[163]).

Eine Notwendigkeit, das Phänomen von Bordet-Danysz auf besondere die Hauptreaktion komplizierende Momente zu beziehen, liegt nicht vor, weil analoge Erscheinungen bei zahlreichen Kolloidreaktionen auftreten und sich aus der Tatsache der unvollständigen Umkehrbarkeit dieser Vorgänge und aus der Gestalt der Adsorptionskurven ohne weiteres als Folgerung ergeben.

Freundlich[164] machte in dieser Richtung Untersuchungen über die Fällung von Hydrosolen durch Elektrolyte. Er fand beispielsweise, daß eine Menge von Bariumchlorid, die rasch zugesetzt eine bestimmte Quantität eines Arsensulfidsols innerhalb zwei Stunden ausfällte, nur eine sehr geringe Wirkung hatte, wenn die Zusätze langsam im Lauf von Tagen erfolgten, da dann noch ebenso viel des Elektrolyten zur raschen Ausflockung der Lösung nötig war

*) Bezüglich der Erscheinungen bei fraktionierter Neutralisierung von Toxin durch Antitoxin s. Pick & Schwoner[160a].

wie im ursprünglichen Zustande. Analoga für das Phänomen von BORDET-DANYSZ sind auch beim Färbungsprozeß zu beobachten (vgl. BORDET[165], BAYLISS[166], CRAW[167]).

Auf verwandten Ursachen wie das BORDET-DANYSZsche Phänomen beruht die an Immunreaktionen zu beobachtende Erscheinung, daß bei der Herstellung von Gemischen die Reihenfolge der Zusätze und das Volumen der Lösung zur Zeit des Zusatzes nicht gleichgültig ist. So findet z. B. FRIEDEMANN[168], daß sich Gemische von Serumalbumin und Globulin bei der WASSERMANNschen Reaktion verschieden verhalten, je nachdem die Lösungen in verdünntem Zustande gemischt werden oder die Verdünnung erst nach der Mischung vorgenommen wird.

Eine ähnliche kolloidchemische Erklärung wie die des BORDET-DANYSZschen Phänomens erfuhren durch PAULI[169] die erwähnten Beobachtungen von PICK & SCHWONER über sogenannte toxolabile Antitoxine.

Ueber Aenderungen des Kolloidzustandes durch Abkühlung s. BLANCK & FRIEDEMANN[170].

3. Erscheinung der Reaktionsoptima.

Eine häufig beobachtete Eigentümlichkeit der immunchemischen Reaktionen ist die Ausbildung eines Maximums der Niederschlagsbildung oder anderer Reaktionseffekte bei mittleren Mengen der aufeinanderwirkenden Stoffe. So bleibt die Präzipitation bei Verwendung großer Quantitäten präzipitabler Substanz regelmäßig aus und bei hohen Konzentrationen eines agglutinierenden Serums findet man nicht selten geringere Grade der Agglutination von Bakterien als bei mittleren Agglutininmengen.

Das Phänomen wurde häufig auf die Anwesenheit besonderer Hemmungsstoffe im Serum bezogen und damit steht die Tatsache in Uebereinstimmung, daß künstlich, z. B. durch Erhitzen, in ihrer Wirksamkeit abgeschwächte Sera, in denen bindende, aber nicht oder nur schwach fällende Stoffe (sog. Agglutinoide, Präzipitinoide etc.) enthalten sind, die Erscheinung besonders deutlich zeigen oder die Wirkung anderer unveränderter Sera hemmen.

Zu einer allgemeineren Betrachtungsweise führt die Berücksichtigung des Umstandes, daß ähnliche Reaktionsoptima bei Kolloidreaktionen häufig auftreten. Derartige Beobachtungen machten NEISSER & FRIEDEMANN[171], LANDSTEINER & JAGIC[172], BECHHOLD[173], BILTZ[174], FRIEDEMANN[175] bei der gegenseitigen Fällung von elektropositiven und negativen Kolloiden, von sauren und basischen Farbstoffen*) und bei Eiweißfällungen.

Wenn ungleichsinnig geladene Kolloide einander ausfällen, kommt das Reaktionsmaximum nach der gewöhnlichen Annahme dadurch zustande, daß eine zur Niederschlagsbildung führende elektrische Neutralisierung nur bei bestimmten Mengenverhältnissen der Komponenten stattfindet, während beim Vorhandensein von Ueberschüssen der einen oder anderen Substanz die gebildeten Komplexe elektrisch geladen sind und durch diese die Verteilung begünstigende und der Ausfällung entgegenwirkende Ladung in gelöstem Zustande

*) Vgl. BUXTON & TEAGUE[176].

bleiben. Die Erscheinung der Optima bei immunchemischen Reaktionen ist wenigstens für einen Teil der Fälle vermutlich unter die für Kolloidfällungen geltende Regel zu subsumieren und demgemäß zu erklären (vgl. Miller[177]).

Die Existenz der schon erwähnten, besonders in abgeschwächten Immunseren vorhandenen sogenannten Agglutinoide und Präzipitinoide steht damit keineswegs in Widerspruch; man kann es nicht als unwahrscheinlich ansehen, daß die geringe Fällungskraft dieser Substanzen einer Verbreiterung oberhalb und unterhalb der Maxima vorhandener, auch bei nativen Agglutininen vorkommender Zonen geringerer Fällungsintensität (Hemmungszonen) entspricht. Auf einen Zusammenhang der Hemmungszonen bei der Agglutination und anderen Kolloidfällungen deutet eine Beobachtung von Porges[178] über Hemmungen nach Art der Agglutinoidwirkung bei der Fällung von Mastixemulsion durch erhitztes Pferdeserum, wie sie die folgende Tabelle zeigt. (Ueber die leichtere Adsorbierbarkeit von erhitztem Eiweiß siehe S. 1248.)

	Serum-Konzentration						
	1/10	1/40	1/100	1/1000	1/4000	1/20 000	1/40 000
5 Min. auf 75° erhitztes Serum	+	+	+	+	+	+	0
Unerhitztes Serum	0	Spur	+	+	+	+	0

+ = Fällung.

Daß die Hemmungszonen nicht notwendig auf die Anwesenheit besonders beschaffener Serumstoffe zu beziehen sind, ergibt sich daraus, daß eine durch Erwärmen bewirkte geringere Agglutinierbarkeit der Bakterien die Ausbildung der Hemmungszonen befördert (Porges[179]) und auch Veränderungen der präzipitablen Substanz Hemmungszonen bei der Präzipitation hervortreten lassen (Doerr & Moldovan[180]).

Die Beladung mit Agglutinoiden wirkt im Sinne verminderter Fällbarkeit der Bakterien überhaupt, denn solche Bakterien bieten nach Weil[181] der Ausflockung durch Gelatine erhöhten Widerstand und sind nach Porges & Prantschoff[182] weniger leicht als im unveränderten Zustand der Spontanagglutination unterworfen.

Da durch Erwärmen die Größe gelöster Eiweißteilchen zunimmt, und andererseits Erwärmung von fällendem, z. B. agglutinierendem Serum die Ausbildung der Maxima begünstigt, so sind die Eigenschaften der Hemmungsstoffe möglicherweise mit Versuchen von Teague & Buxton in Zusammenhang zu bringen, aus denen hervorgeht, daß Kolloide von beträchtlicher Teilchengröße einander vollkommener ausflocken, aber ausgeprägtere Fällungsoptima aufweisen, als Kolloidlösungen feiner Verteilung*). Nach Versuchen von Porges[184] ist es auch möglich, die zur Erzielung von Hemmungszonen führende Serumveränderung hintanzuhalten, wenn man dem zu erwärmenden Serum einen Stoff wie Formaldehyd, der die Koagulation des Serums hemmt, in geringer Menge zusetzt. In hoher Konzentration wirkt Formaldehyd koagulierend auf Eiweiß und bewirkt die Entstehung von Hemmungskörpern. Auch diese Resultate weisen auf die Be-

*) Vielleicht werden in die Diskussion der Reaktionsoptima auch die zitierten Versuche von Dreyer & Douglas[183]) einzubeziehen sein.

deutung der Koagulation für die Entstehung der Hemmungsstoffe hin.

4. Die Ausflockungserscheinungen. Wirkungen von Elektrolyten.

In einer wichtigen Untersuchung stellte BORDET[185]*) fest, daß mit Agglutinin verbundene Bakterien (Agglutininbakterien) in destilliertem Wasser fein verteilt bleiben, sich aber rasch zu Flocken vereinigen und sedimentieren, wenn der Suspension geringe Mengen von Elektrolyten zugesetzt werden. Die Agglutininbakterien verhalten sich in dieser Beziehung, wie schon BORDET bemerkte, ganz ebenso wie Aufschlämmungen fein verteilter anorganischer Substanzen, z. B. Tonerde, während native Bakterien ähnlich wie Eiweißlösungen nur bei hohen Salzkonzentrationen ausfallen (PORGES[186]**). Demnach ist der Flockungsvorgang bei der spezifischen Agglutination und der nahe verwandten Präzipitation offenbar nichts anderes als Salzfällung im ersten Fall einer groben, im zweiten einer sehr feinen Suspension, und die Aehnlichkeit wird dadurch verstärkt, daß auch die gegenseitige Ausflockung zweier Kolloide und die Hämagglutination durch Kolloide durch Salze befördert werden kann und daß anorganische Suspensionen durch die Verbindung mit organischen Kolloiden gegen Elektrolyte empfindlicher werden ($BaSO_4$ + Gummi, Mastix + Gelatine, NEISSER & FRIEDEMANN[187], GENGOU[188], BECHHOLD[189], vgl. PORGES[190]***). (Eine ähnliche Analogie zeigt nach NEISSER & FRIEDEMANN, BECHHOLD die Ausflockung von Agglutininbakterien und gewisser Adsorptionsverbindungen von Kolloiden [Mastix, Gelatine] durch den elektrischen Strom [vgl. TEAGUE & BUXTON[192]].)

Es ist auch möglich, Bakterien durch verschiedene Eingriffe, z. B. Behandeln mit Bleinitrat und H_2S, Alkohol, Uranylacetat, Säuren in einen Zustand überzuführen, in dem sie bezüglich der Ausflockbarkeit durch Elektrolyte den Agglutininbakterien nahekommen (BECHHOLD, NEISSER und FRIEDEMANN).

Einen eingehenden experimentellen Vergleich zwischen der nach der gewöhnlichen Annahme auf elektrischer Entladung der Partikeln beruhenden, schon früher durch PICTON & LINDNER[193], HARDY[194], FREUNDLICH[195] u. a. studierten Ausflockung von gewöhnlichen Suspensionen und der Fällung von Agglutininbakterien stellten NEISSER & FRIEDEMANN[196], BECHHOLD[197], TEAGUE, BUXTON & SHAFFER[198]†) an††).

Es zeigte sich, daß die Ausflockungsgeschwindigkeit bei nicht zu hohen Elektrolytmengen mit der Konzentration der Suspensionen und der Elektrolyte zunimmt. Die Ausflockung beginnt unter sonst gleichen Bedingungen bei einer bestimmten Konzentration der Elektrolyte und diese Grenzkonzentration nimmt bei Agglutininbakterien wie bei anodisch wandernden Suspensionen mit wachsender Wertig-

*) Bez. der Analogien zwischen Agglutination und Kolloidflockung s. GENGOU[188]).

**) Ueber Agglutination in salzfreier Lösung und den Einfluß der Elektrolyte auf Eiweißfällungen s. FRIEDEMANN[186a]).

***) Ueber die Aufhebung der Brownschen Bewegung bei Kolloidfällungen und Serumreaktionen s. HALBAN[191]); FREUNDLICH[191a]).

†) Ueber den Einfluß der Verdünnung s. BUXTON & RABE[198a]).

††) Literatur und Theorien der Kolloidfällung durch Elektrolyte s. [199a]). Ueber Agglutination vgl. FRIEDBERGER[199b]), JOOS[199c]). (Einige Besonderheiten im Verhalten der Agglutininbakterien bei der Flockung erwähnen TEAGUE, BUXTON & SHAFFER, l. c.)

keit des Kations ab; sie wird außerdem von dessen Zersetzungsspannung und Wanderungsgeschwindigkeit sowie von der elektrolytischen Dissoziation der fällenden Salze bestimmt. Mit steigender Agglutininmenge nimmt die zur Ausflockung erforderliche Salzkonzentration ab, so daß nach Porges bei einer optimalen Agglutininkonzentration die Ausflockung auch ohne Anwesenheit von Salz erfolgen dürfte.

Unter bestimmten Bedingungen hemmen Salze (und manche Nichtelektrolyte) einerseits Kolloidfällungen und Adsorptionsvorgänge, andererseits die immunchemischen Reaktionen — Hämolyse, Agglutination, Präzipitation und auch die Bindung von Immunsubstanzen. Dieser Parallelismus wurde besonders von Gengou[200] an der Wirkung des Natriumcitrates in einer Reihe von Fällen nachgewiesen. Literatur bei Eisler[201], Landsteiner & Welecki[202], Pick[203] (Hemmung der Agglutination durch hohe Salzkonzentrationen), vgl. ferner Neisser[204], Friedemann[205], Biltz[206], Arrhenius[207], Philosophow[208]

Die immunchemischen Flockungen verlaufen nach dem Gesagten gewöhnlich so, daß suspendierte oder kolloid gelöste Stoffe infolge der Verbindung mit einer zweiten Substanz an Stabilität verlieren und dann durch viel geringere Salzmengen als im ursprünglichen Zustand fällbar werden. Für die Leichtigkeit, mit der überhaupt Flockungen eintreten, sind die besonderen Eigenschaften der einzelnen Suspensionen maßgebend. So beobachtete Porges[209], daß ein bestimmter Grad von Erhitzung die Stabilität von Bakteriensuspensionen wahrscheinlich durch chemische Veränderungen der Bakteriensubstanz erhöhen kann, so daß sie inagglutinabel und zugleich durch Salze schwer fällbar werden, und daß Bakterienarten, die durch Serum von vornherein schwer zu agglutinieren sind, auch im nativen Zustande hohe Salzfällungsgrenzen haben, also z. B. Kapselbakterien schwerer aussalzbar sind als Vibrionen (cf. v. Eisler[210]).

Andererseits erfahren Bakterien durch gewisse Einflüsse wie Erhitzen in schwach saurer Lösung oder durch die Art der Kultivierung derartige Veränderungen (Porges[211]), daß sie in Kochsalzlösung ohne weiteres ausflocken (Spontan-Agglutination).

Die Tatsache der verschiedenen, sozusagen spezifischen Schwebefähigkeit der einzelnen Bakterienarten konnte auch Bürgi[212] bei der Untersuchung mit normalen Serumagglutininen nachweisen. Nach seinen Beobachtungen sind die verschiedenen Sera durch den Grad des Fällungsvermögens charakterisiert und gehen die stärkeren Agglutininwirkungen des Serums mancher Tierarten für Bakterien einer größeren Fällungskraft für kolloide Mastixsuspensionen einigermaßen parallel.

Aus zahlreichen Versuchen über Agglutination und besonders den systematischen Untersuchungen von Hirschfeld[213] (vgl. Bürgi) ging auch für die Hämagglutination hervor, daß die eigentümliche Beschaffenheit des Blutes verschiedener Tierarten für den Stabilitätsgrad der Blutsuspensionen maßgebend ist, so daß man im allgemeinen leicht und schwer agglutinierbare Blutarten unterscheiden kann. Nach Hirschfeld beschränken sich die Abstufungen der Fällbarkeit nicht auf das Verhalten gegen Serumagglutinine, sondern treten in ähnlicher Weise gegenüber der fällenden Wirkung von Metallsalzen in Erscheinung. Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß die Phytagglutinine und besonders die Serumagglutinine spezifische Wirkungen haben, so daß eine bestimmte Reihenfolge der

Blutarten in bezug auf ihre Agglutinierbarkeit nicht angegeben werden kann, wenn auch die größere oder geringere Stabilität für die Größe des Effektes von Bedeutung ist. Es ist bemerkenswert, daß höherer Blutkörperchenresistenz ein stärkeres Fällungsvermögen der zugehörigen Sera für Blutkörperchen zu entsprechen scheint (vgl. LANDSTEINER[214]) und umgekehrt, woraus auf eine Korrelation dieser beiden Eigenschaften zu schließen sein dürfte.

Außer der schon erwähnten Agglutination und Präzipitation ist eine andere wichtige Immunitätsreaktion, nämlich die Phagocytose, den Kolloidfällungen anzureihen.

Die physikalisch-chemische Analyse dieses Vorgangs und des Chemotropismus und auch die Nachahmung der Phagocytose an leblosen Modellen wurde schon mit Erfolg versucht[215]. Durch neue Untersuchungen ist überdies ein Teil des ganzen Prozesses der Phagocytose in nahe Beziehungen zur Agglutination gebracht worden.

Werden Leukocyten in geeigneter Weise durch mäßiges Erwärmen abgetötet, so kann unter dem Einfluß entsprechender Immunsera, wie an Bakterien gelegentlich HECTOEN & ROSENOW[216], an Trypanosomen und Blutkörperchen in systematischen Untersuchungen LEVADITI & MUTERMILCH[217] und SAWTSCHENKO[218] (vgl. BARIKINE[219]) beobachteten, ein Verkleben dieser Zellen mit Leukocyten stattfinden, das gewissermaßen als eine Agglutination heterogener Elemente aufzufassen ist. Eine weitere Annäherung an das Gebiet der Adsorptionsphänomene ergibt sich daraus, daß es gelungen ist, durch Zusätze von Serum die Phagocytose unorganischer Partikel nach Art der sogenannten Opsonin- und Tropinwirkung zu befördern. ROSENTHAL[220] gibt solche Effekte für die Phagocytose von Kohle an. HAMBURGER & HEKMA[221], sowie PORGES[222] konnten diese Wirkung zwar nicht feststellen, wohl aber sah PORGES die Erscheinung bei Verwendung von Stärkekörnchen. Besonders beweisend für den Zusammenhang mit den Fällungsreaktionen dürften die Versuche von NEUFELD & HAENDEL[223] sein, denen es gelang, durch Einspritzung von Milch und Hühnereiweiß Immunsera zu erzeugen, die die Phagocytose von Milchkügelchen, bzw. von mit Eiweiß emulgierten Fetttröpfchen begünstigten. Auch mit kolloider Kieselsäure können Hämotropinwirkungen hervorgerufen werden (LANDSTEINER & ROCK). (Ueber den Einfluß von Elektrolyten auf die Phagocytose s. HAMBURGER[224], über die Bedeutung der elektrischen Ladung HIRSCHFELD[225], über angeblich spezifische Beeinflussung der Phagocytose verschiedener Bakterienarten durch kolloide Metalle s. BOSSAU & MARCELET[226].)

Ueber Flockungen in komplementhaltigen Lösungen s. S. 1250.

5. Kolloidchemische Hypothesen der Immunreaktionen*).

Aus der nicht zu bezweifelnden Tatsache der kolloiden Beschaffenheit der Immunsubstanzen ergibt sich unmittelbar noch keine bestimmte Auffassung vom Wesen der Immunreaktionen. Es besteht trotzdem die Möglichkeit, die Reaktionen zwischen Antikörpern und Antigenen im Sinne der EHRLICHschen Theorie und entsprechend der Meinung zahlreicher Autoren als organisch-chemische Synthesen anzusehen, wenn auch die große Reaktionsfähigkeit so kompliziert gebauter Stoffe von diesem Standpunkt aus gewiß

*) Vgl. Diskussion Bunsengesellschaft[227]).

auffallend erscheinen muß. Gegen diese Auffassung ist anzuführen, daß, wie schon bemerkt wurde, für die Eigentümlichkeiten der Immunreaktionen auf organisch-chemischem Gebiete keine Analogien zu finden sind. Ein Versuch, bestimmte Annahmen über die Natur der vermuteten synthetischen Prozesse zu machen und die Hypothese für das spezielle Studium der Immunchemie zu verwerten, ist demgemäß nicht gemacht worden.

Eine zweite, die Bordetsche Adsorptionstheorie weiter entwickelnde, zuerst von Zangger und Landsteiner ausgesprochene Anschauung ist die, daß die Reaktionen zwischen Immunkörpern Kolloidreaktionen im engeren Sinne sind, also in ihrer Besonderheit durch die kolloide Natur der reagierenden Stoffe wesentlich bedingt werden (Biltz, Pauli, Henri[228], Friedemann[229], Craw, Porges, Pribram, Jaqué & Zunz, Traube u. a.).

Unter dieser Voraussetzung werden mehrere Möglichkeiten diskutiert. Traube[230] betrachtet die Immunitätserscheinungen im Gegensatz zu chemischen als physikalische Vorgänge, Biltz als Wirkungen einer besonderen, nicht näher definierten Affinität (Zustandsaffinität); nach einer anderen Ansicht sind die Immunreaktionen chemische Prozesse bestimmter Art, nämlich elektrochemische Reaktionen zwischen Kolloiden (Landsteiner[231], Zuntz[232], vgl. Michaelis[233]). Diese Auffassung verbindet die Immunreaktionen mit den Erscheinungen der Eiweißadsorption (s. S. 1246) und den Färbungsprozessen, für die eine analoge Theorie neuerdings durch gewichtige Gründe gestützt wird*), und insofern diese als Folge elektrischer Ausgleichungen anzusehen sind (Billitzer[235]) mit den Kolloidfällungen im allgemeinen. Die Bedingungen einer elektrochemischen Reaktion der Immunstoffe scheinen gegeben zu sein, da diese Substanzen in chemischer Beziehung den als amphotere Elektrolyte zu betrachtenden (Bredig[236], vgl. Hoeber[237], Cohnheim[238]), aus Aminosäuren aufgebauten Eiweißkörpern wenigstens zum Teil nahestehen oder selbst Eiweißkörper sind und im elektrischen Stromgefälle und bei Adsorptionsvorgängen ähnlich wie Eiweißkörper amphotere Reaktion zeigen (s. S. 1243)**).

Die eben besprochene Reaktionsweise, die einfache Verbindung zweier Kolloide bildet den einen Grundtypus der immunchemischen Vorgänge: i. e. die unter dem Einfluß der Oberflächenspannung stattfindenden Flockungen — die Agglutination und Präzipitation (Tropinwirkung) — und die Verbindungen zwischen Toxin und Antitoxin, wobei ebenso wie häufig bei Komplementbindungsreaktionen Komplexe entstehen, die nicht als Niederschläge ausfallen. Bei dem zweiten wichtigen Typus der Immunreaktionen folgt der Kolloidverbindung ein wahrscheinlich mit Zerstörung von Lipoidverbindungen einhergehender Zerfallsprozeß: Cytolyse, Toxinwirkungen (s. S. 1243) (vgl. die Auffassung von Nicolle).

Eine direkte Stütze dieser Hypothese gibt die schon hervorgehobene Aehnlichkeit der Fällung von Blutemulsionen und Eiweißlösungen und der Auflösung von Blut durch kolloide Säuren und Basen mit der spezifischen Agglutination, Präzipitation und Hämolyse (s. S. 1250). Dadurch ist der Schluß nahegelegt, daß es sich im einen wie im anderen Falle um die Entstehung von Kolloidverbin-

*) Vgl. Suida[234]).

**) Ueber die Vereinbarkeit der Adsorptionsformeln mit der Annahme chemischer Vorgänge s. Robertson[239]).

dungen infolge elektrochemischer Neutralisation handeln dürfte. Dieses vorausgesetzt, sind die Reaktionen, wenn man die geladenen Kolloidteilchen mit Ionen vergleichen darf (BILLITZER, DUCLAUX[240]), der Bildung von Salzen verwandt und nur dadurch eigenartig und von echter Salzbildung verschieden, daß die reagierenden Partikel besonders groß sind und nicht nur aus einzelnen großen Molekülen, sondern aus Komplexen solcher bestehen können*). Auf Grund dieser Vorstellung ist die auffallend energische gegenseitige Einwirkung der hoch zusammengesetzten Immunsubstanzen und die rasche Zerlegbarkeit der Verbindungen durch geringe Mengen von Säuren und Basen leichter verständlich als nach der strukturchemischen Betrachtungsweise.

Als Beleg für die Aehnlichkeit des Bindungsvorganges bei Immunkörpern und Farbstoffen führen LANDSTEINER & STANKOVIC[242] Versuche an, in denen sich Hemmungen der Aufnahme sowohl von Agglutininen als von basischen Farbstoffen durch Kasein nachweisen ließen, wenn das Kasein mit alkoholischer Schwefelsäure oder Acetylchlorid behandelt wurde.

Der in vieler Hinsicht weitgehenden Uebereinstimmung zwischen Kolloidfällungen und Immunreaktionen steht in einem Punkt ein bedeutungsvoller Unterschied gegenüber, und zwar in der spezifischen Affinität der Immunsubstanzen zu bestimmten Gegenkörpern.

Wie die Versuche von PICTON & LINDNER[243], LOTTERMOSER[244], NEISSER & FRIEDEMANN, BILTZ[245] u. a. zeigten, reagieren Kolloide im allgemeinen immer dann miteinander unter gegenseitiger elektrischer Neutralisierung und Niederschlagsbildung, wenn sie entgegengesetzte elektrische Ladung besitzen, und mit den amphoteren Eiweißkörpern bilden sowohl positive als negative hydrophile Kolloide Verbindungen[246]. Ausgesprochen basische (elektropositive) Eiweißstoffe wie die Protamine und Histone fällen Eiweißlösungen verschiedener Art und wirken in unspezifischer Weise agglutinierend auf Blutkörperchen**). Ein anderes Verhalten zeigen die Immunstoffe, von denen zwar manche (z. B. Phytagglutinine) mit vielerlei Stoffen[248], andere aber ganz vorwiegend nur mit einzelnen Substanzen und sehr viel schwächer mit anderen, selbst nahe verwandten, reagieren.

Dieser Unterschied zwischen den Immunreaktionen und den übrigen Kolloidfällungen beruht nach LANDSTEINER aller Wahrscheinlichkeit nach auf der amphoteren Beschaffenheit der Immunsubstanzen, da man annehmen kann, daß im Gegensatz zu ungleichsinnig geladenen Kolloiden je zwei solcher amphoterer Stoffe nur bei einer bestimmten, von ihrer chemischen Konstitution abhängigen Abstimmung intensiv elektrochemisch reagieren[249].

Die Bedingungen, die für das Eintreten derartiger Reaktionen und die Bildung stabiler bzw. als schwer lösliche Niederschläge ausfallender Verbindungen maßgebend sind, wurden noch nicht experimentell untersucht. In Analogie mit den bis zu einem gewissen Grade elektiven Färbungen ist zunächst

*) Die Existenz von Uebergängen zwischen Salzbildungen und Kolloidfällungen wird dadurch illustriert, daß saure und basische Farbstoffe einander in analoger Weise ausfällen, wenn sie in echter oder in kolloider Lösung vorhanden sind, siehe BUXTON & TEAGUE[241]).

**) Vermutlich steht es mit diesen Verhältnissen in Zusammenhang, daß schwach spezifische Hämagglutinine für manche Eiweißkörper ein nicht geringes Bindungsvermögen besitzen (LANDSTEINER, STANKOVIC & REICH[247]).

an die Stärke der saueren und basischen Eigenschaften bestimmter Gruppen der reagierenden Stoffe zu denken, bzw. an die elektrischen Ladungen, die sie bei der gegenseitigen Einwirkung annehmen. Aehnlich wie dies Abegg & Bodländer[250] für die Löslichkeit anorganischer Salze annehmen, könnte die Elektroaffinität von Bedeutung sein (Hirschfeld[251]), und andere aus der chemischen und stereo-chemischen Struktur resultierende quantitativ variable Faktoren.

Für eine Anschauung solcher Art sprechen vielleicht Beobachtungen über das differente Verhalten verschiedener Blut- und Bakterienarten gegenüber Säuren und Basen (Landsteiner & Jagic, Michaelis[252]).

Ein Einwand gerade gegen die elektrochemische Hypothese liegt in der Tatsache der Spezifizität nicht, weil keine der anderen aufgestellten Theorien eine Erklärung für die Spezifizität der Immunreaktionen zu geben vermochte. Andererseits existieren Beispiele für eine gewisse Spezifizität von Adsorptionsvorgängen. Einige hierher gehörende Fälle führt Bayliss[253] an; andere Beispiele sind die Aufnahme von Toxinen durch verschiedenartige Lipoide (s. S. 1268 ff), die Fällungen und Komplementbindungen bei der Kombination von Blutseren mit verschiedenartigen Lipoiden, die histologischen Färbungen*), die Versuche von Hailer[255] über die Adsorption von Fermenten und Komplement durch anorganische Substanzen etc.

Auf Grund der oben gemachten Annahmen ist zu erwarten, daß ein Immunstoff mit zahlreichen Antigenen reagiert, nur in einem sehr verschiedenen, von der chemischen Konstitution der Stoffe abhängigen Grade, und daß die Affinität eines Antikörpers zu dem homologen Antigen einen ausgezeichneten unter vielen ähnlichen Fällen darstellt. Dies entspricht den tatsächlichen Verhältnissen besser als die Ehrlichsche Darstellung, daß jeder Immunstoff nur mit solchen Gegenkörpern, die eine ganz bestimmte chemische Struktur besitzen, sich verbindet, denn diese Anschauung nötigt in jedem einzelnen Fall, da die Spezifizität niemals auch nur annähernd eine vollkommene ist, eine sehr große Zahl verschieden reagierender Substanzen einzusetzen. Aus diesen Gründen ist auch unabhängig von jeder besonderen hypothetischen Fassung eine quantitative Betrachtung der Spezifizität (Landsteiner[249]) vorzuziehen[256].

Die sich daraus ergebende Folgerung, daß verschiedene Antikörper identische Angriffspunkte haben können, scheint durch vorläufige Versuche gestützt zu werden[257].

Die Annahme spezifischer Adsorptionsprozesse versuchte Michaelis[258] durch eine besondere Hypothese zu umgehen, indem er zwar die Mitwirkung elektrochemischer Adsorption für die Immunreaktionen supponiert, die Spezifizität aber auf eine der Adsorption folgende chemische Reaktion im Sinne Ehrlichs bezieht.

Wenn die von Michaelis vertretene Anschauung zutrifft, so ist, da Antikörper von heterologen Antigenen eben nicht in beträchtlichem Maße gebunden werden, die Adsorption offenbar ganz unwesentlich neben der eigentlich bedeutungsvollen spezifischen Bindung, und so führt diese Betrachtungsweise im Wesen nicht über die Theorie von Ehrlich hinaus.

Daß der Bindung der Immunstoffe ein sekundärer Vorgang, die sogenannte Verfestigung (cf. Nernst[259], Gengou[260], Pick[261]) folgt, die die Irreversibilität der Prozesse bedingt, ist aus manchen Erfahrungen zu schließen, am eindeutigsten wohl aus den Versuchen von Otto & Sachs[262] über die Zerlegbarkeit ausschließlich

*) Bezüglich des Vergleiches der Spezifizität von Immunkörpern und Farbstoffen ist daran zu erinnern, daß zwischen den Resultaten von Obermayer & Pick[254]) über die Beeinflussung der Spezifizität von Präzipitinreaktionen durch Nitrierung, Jodierung etc. des Eiweißes und der Aenderung des Charakters von Farbstoffen bei der Nitrierung der aromatischen Kerne im Wesen möglicherweise eine Beziehung besteht. Auch das Ausbleiben der Präzipitinbildung nach Injektion von Gelatine in Parallele mit dem mangelhaften Bindungsvermögen dieser Substanz für Farbstoffe (Suida[254a]) dürfte hier anzureihen sein.

der frisch entstandenen Toxin-Antitoxinverbindungen durch Wasser. Aber diese Verfestigung ist sehr wahrscheinlich als eine allgemeine, vielleicht der Koagulation verwandte Eigenschaft vieler Kolloidkomplexe zu deuten, die als Folge der primären Bindung eintritt[263]. (Ueber die Verfestigung von Farbstoffverbindungen s. NERNST, FREUNDLICH[264], PRIBRAM[265].) Tatsächlich gibt es auch spezifische Reaktionen, wie die Hämagglutininwirkung normaler Sera, die in nicht geringem Grade rückläufig stattfinden können und gerade in den erwähnten Versuchen von OTTO & SACHS erfolgt nach den Angaben der Autoren die spezifische Bindung schon vor der Verfestigung.

(Ueber den Versuch LANDSTEINERS, die Bildung der spezifischen Immunkörper auf die Eigenschaften reversibel reagierender Systeme zurückzuführen, s. l. c. d)[247].)

B. Bedeutung der Lipoide für die Immunitätslehre.

In den tierischen Geweben sind neben den als das wichtigste Substrat der Lebensprozesse geltenden Eiweißkörpern in ansehnlichen Mengen andere Substanzen vorhanden, die im Gegensatz zum Eiweiß die gemeinsame Eigenschaft der Löslichkeit in organischen Flüssigkeiten (Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol etc.) besitzen. Diese Körper haben sehr verschiedene chemische Struktur; die wichtigsten sind die N- und P-freien Fette und Cholesterine, N-haltige aber P-freie Körper wie die Cerebroside und Cerebrinacide und die N, P bzw. S enthaltenden Phosphatide und Sulphatide*).

Der für diese Stoffe meist gebrauchte Gattungsname Lipoide**) (OVERTON) ist insofern nicht einwandfrei, als z. B. die Cholesterine keine nahe chemische Beziehung zu Fetten haben; die meisten der als Lipoide bezeichneten Substanzen enthalten allerdings Fettsäurereste. Trotz der der Nomenklatur anhaftenden Unbestimmtheit erwies sie sich doch bei biochemischen Untersuchungen wegen der wahrscheinlich bestehenden funktionellen Verwandtschaft der chemisch verschiedenen, aber in physikalisch-chemischer Beziehung ähnlichen Substanzen als durchaus zweckmäßig.

Es dürfte dabei entsprechend der physiologischen Grundlage des Begriffes ratsam sein, nur solche Stoffe als Lipoide zu bezeichnen, für die die Zusammengehörigkeit mit den oben angeführten, chemisch bis zu einem gewissen Grade charakterisierten Körpern wahrscheinlich gemacht werden kann und nicht, wie BANG[268] vorschlägt, alle anderen in organischen Flüssigkeiten löslichen Stoffe, z. B. aromatische Körper und Alkaloide, zu subsumieren.

Auch in der Immunchemie ist der Begriff „Lipoide" zur Bezeichnung der durch ihre Löslichkeit gekennzeichneten und von den Eiweißkörpern scharf unterschiedenen Substanzen vorläufig nicht entbehrlich. Während man die Mitwirkung dieser Stoffe zunächst auf einige besondere Fälle von Immunreaktionen, wie die von KYES entdeckte Förderung der Cobrahämolyse durch Lecithin und die Hemmung einzelner hämolytischer Vorgänge durch Cholesterin (RANSOM, NOGUCHI u. a.) beschränkt glaubte, haben sich später Gründe für die Ansicht ergeben, daß die Erscheinungsweise einer ganzen Gruppe von Reak-

*) Zusammenfassende Darstellungen über Lipoide und ihre Beziehungen zur Immunitätslehre finden sich bei BANG[266a]); PORGES[266b]); LANDSTEINER[266c]); ISCOVESCO[266d]); cf. FRAENKEL[266e]); PROWAZEK[266f]).

**) Bezüglich der Nomenklatur s. ROSENHEIM[267]).

tionen, nämlich der Toxinwirkungen (s. S. 1271) mit dem Gehalte der Zellen an Lipoid-Eiweißverbindungen in engem Zusammenhang stehe (Landsteiner).

Beeinflussungen von Immunreaktionen durch Lipoide im Sinne einer Förderung oder Hemmung, die vermöge der Leichtigkeit, mit der diese Stoffe Adsorptionsverbindungen bilden und die Löslichkeit anderer Substanzen verändern, begreiflich erscheinen, wurden, von den Erfahrungen an Hämolysinen ausgehend, häufig aufgefunden; nach neuen Untersuchungen können sich diese Einflüsse möglicherweise auch auf die Antigenwirkung mancher Stoffe erstrecken, während andererseits für eine Antigenwirkung der Lipoide selbst sichere Beweise bisher noch nicht vorgebracht wurden.

Das wesentliche Substrat bilden Lipoide bei einer Gruppe von Serumreaktionen, als deren Prototyp die Wassermannsche Reaktion gelten kann (Porges & Meier, Landsteiner, Müller & Poetzl, Levaditi & Yamanouchi).

Ihrem physikalisch-chemischen Verhalten nach, z. B. in dem Verhalten gegen Elektrolyte und andere Kolloidlösungen, in bezug auf die elektrische Konvektion, zeigen die wässerigen Lipoidemulsionen, die für die Immunchemie in erster Linie in Betracht kommen, das allgemeine Verhalten kolloider Lösungen (vgl. Porges & Neubauer[269], Handovsky & Wagner[270], Isovesco[271]).

I. Beziehungen der Lipoide zu Hämolysin- und Toxinwirkungen.

Wenn man von der Hämolyse durch einfach zusammengesetzte organische Stoffe[272] absieht, so wurden Anhaltspunkte für eine Beteiligung von Lipoiden an hämolytischen Vorgängen zuerst bei der Wirkung des Saponins und des Cobragiftes aufgefunden. Den Mitteilungen von Fraser[273], der beobachtet hatte, daß Gallenbestandteile das Lysin des Cobragiftes zu neutralisieren vermögen, und von Phisalix[274], der diese Wirkung zum Teil auf das in der Galle enthaltene Cholesterin zurückführte, folgte die wichtige Untersuchung Ransoms[275] über das Saponin.

1. Toxinbindung durch Lipoide*).

Wie Ransom feststellte, verlieren rote Blutkörperchen durch Behandeln mit Aether ihr Bindungsvermögen für Saponin und in die Aetherlösung gehen Stoffe über, die die Saponinwirkung hemmen. Die Hemmung beruht in erster Linie auf dem Gehalt der ätherischen Blutextrakte an Cholesterin, und diese Substanz ist es auch, die dem Blutserum seine kräftige Schutzwirkung gegenüber der Saponinhämolyse verleiht**). Die außerdem von Ransom gemachte Annahme, daß das Cholesterin der Blutkörperchen den Angriffspunkt der Giftwirkung bilde, durch dessen Verbindung mit Saponin die Zerstörung der Blutzellen erfolge, ist späterhin zweifelhaft geworden, als auch Beziehungen anderer Blutlipoide zu Saponin festgestellt wurden. K. Meyer[278], Frei[279] und Arrhenius[280] bemerkten im Gegensatz zu Ransom[281] & Noguchi antilytische Wirkungen des Lecithins, Pascucci

*) Ueber die Lipoide des Blutes s. Bang[276]); Iscovesco[276a]).

**) cf. Bashford[277]); Noguchi[277a]) (Hemmung der Solanin- und Agaricinwirkung durch Cholesterin); Neumayer[277b]).

& MEYERSTEIN[282] ähnliche Hemmungen durch Hirnlipoide, und wie KOBERT[283] fand, bildet Saponin mit Lecithin Verbindungen und hellt Lecithinemulsionen auf, offenbar indem es einen feineren Verteilungszustand herbeiführt (s. PORGES & NEUBAUER[284]). Der durch diese Befunde nahe gelegte Schluß, daß andere Lipoide als das Cholesterin die Saponinwirkung bedingen, findet in Experimenten an künstlichen Lipoidmembranen eine Stütze (vgl. S. 1272).

Auf Anregung HOFMEISTERS stellte PASCUCCI[285] solche Membranen her, indem er Seide mit Lecithin, Cholesterin und Gemischen beider Stoffe imprägnierte und mit Hilfe gefärbter Flüssigkeiten die Aenderung der Membranendurchlässigkeit für wäßrige Lösungen unter dem Einfluß des Saponins prüfte. Es zeigte sich, daß die Membranen um so leichter von Saponin undicht gemacht wurden, je weniger Cholesterin und je mehr Lecithin sie enthielten. Das gegensätzliche Verhalten zwischen Cholesterin und Lecithin kann auch daran erkannt werden, daß die Auflösung von Lecithinemulsionen oder Lecithinmembranen durch Saponin ebenso wie die Zerstörung von Blut gehemmt wird, wenn man den Saponinlösungen Cholesterin zufügt.

Diesen Ergebnissen entsprechend nimmt K. MEYER[286] eine Abhängigkeit der Saponinempfindlichkeit verschiedener Blutarten von ihrem Cholesteringehalt an, da unter einer Zahl untersuchter Blutarten die cholesterinreichsten, nämlich die des Rindes und Hammels, am widerstandsfähigsten waren. Da aber nicht viele Blutarten überhaupt geprüft wurden, und im einzelnen der angenommene Parallelismus nach Versuchsresultaten von MEYER selbst und von RYWOSCH[287], BACHRACH & GRAFE[288], PORT[289] nicht immer besteht, so muß die supponierte Beziehung wohl noch als zweifelhaft gelten und sind jedenfalls auch andere Faktoren von Bedeutung (PORT). Hammel- und Rinderblut haben übrigens auch gegen manche andere Blutgifte, z. B. Cobralysin und Agglutinine, eine auffallende Widerstandsfähigkeit (vgl. K. MEYER, BANG[290]).

RYWOSCH prüfte die Resistenzunterschiede bei verschiedenen Arten der Hämolyse (Saponin, Wasser, Säuren, Laugen, Aceton, Chloroform) und fand als wichtigste Regelmäßigkeit ein reziprokes Verhältnis der Empfindlichkeiten gegen Wasser und Saponin. (Vgl. die Untersuchungen von PORT über den Einfluß von Salzen auf die Saponinhämolyse.)

Reaktionsprodukte der Saponine und des Cholesterins hat WINDAUS[291] rein dargestellt und analysiert; sie werden durch Vermengen alkoholischer Lösungen beider Komponenten in kristallisiertem Zustand erhalten, entsprechen Additionsprodukten molekularer Mengen (ohne Wasseraustritt) und stehen wahrscheinlich in Analogie zu Verbindungen der Saponine mit anderen Alkoholen. Die Verbindung von Saponin mit Cholesterin war in Versuchen von MADSEN & NOGUCHI[292] (vgl. KOBERT) durch Behandeln mit Chloroform und Aether spaltbar, während WINDAUS sein rein dargestelltes Additionsprodukt durch Aether nicht zerlegen konnte. Wie HAUSMANN[293] und ABDERHALDEN & LE COUNT[294] feststellten, wird die Reaktionsfähigkeit des Saponins durch Substitution der Hydroxylgruppe aufgehoben, durch Lösung der Doppelbindung geschwächt (vgl. WINDAUS, WALBUM). Phytosterine reagieren ähnlich wie das Cholesterin der Galle.

Trotz der Existenz der kristallisierten Additionsprodukte ist es möglich, daß in wäßriger Lösung Cholesterin und Saponin nicht molekular reagieren, sondern variabel zusammengesetzte Kolloidverbindungen bilden; tatsächlich hängt nach WALBUM[295] die Hemmungswirkung des Saponins in hohem Grade von der Feinheit der Cholesterinsuspensionen ab. PORGES & NEUBAUER[296] vertreten diese Ansicht, da sie bei der Reaktion ein Fällungsoptimum (s. S. 1259) nachweisen konnten. (Vgl. MADSEN & WALBUM[297].) Es wäre in dieser Be-

ziehung wichtig, die zwischen Kobert, Madsen und Windaus bezüglich der Spaltbarkeit der Cholesterin-Saponinkomplexe bestehenden Differenzen aufzuklären, da sie möglicherweise auf Unterschieden der in wäßriger und alkoholischer Lösung gebildeten Verbindungen beruhen könnten.

Ueber die Wirksamkeit verschiedener Tiersera s. Port, über die Benützung der Saponinreaktion zur Schätzung des Cholesteringehaltes im Serum bei Krankheiten (z. B. Vermehrung des Cholesterins bei Ikterus, Verhalten bei perniziöser Anämie) Herz & Landsteiner [298], Abderhalden [299], cf. Chauffard, Laroche & Grigault [300], Kusonoki [301], Boidin & Flandin [302], über die Resistenz der Blutkörperchen in pathologischen Fällen Mc Neil [303].

Die an der Hämolyse durch Saponin (Solanin, Agaricin) beobachteten Erscheinungen sind insofern bedeutungsvoll, als sie die Beteiligung von Lipoiden an der Bindung und dem Effekt eines hämolytischen Agens in sehr anschaulicher Weise erkennen lassen, wenn auch wegen der andersartigen Beschaffenheit des Saponins eine direkte Uebertragung der aufgefundenen Beziehungen auf das Gebiet der Hämotoxine nicht zulässig sein kann. Bald aber wurde ein sehr ähnlicher Effekt, wie der von Ransom entdeckte, nämlich eine Hemmungswirkung durch Cholesterin, auch bei einem Hämotoxin, dem Tetanolysin beobachtet (Noguchi [304]) (s. S. 1271), und die Untersuchung der lytischen Wirkungen anorganischer Kolloide und des Blutserums ergab weitere Anhaltspunkte, die auf die Bedeutung der Lipoide für hämolytische Prozesse schließen ließen.

Die Beobachtung, daß Kieselsäure mit Lecithin ein hämolytisches System bildet (s. S. 1251), konnte von Landsteiner & Jagic [305] mit aller Wahrscheinlichkeit als Wirkung auf lipoide Bestandteile des Blutes gedeutet werden. Während die Ursache der Cobrahämolyse nach den Ergebnissen der letzten Untersuchungen in einer fermentativen Lipoidspaltung zu suchen sein dürfte, liegt hier wohl nichts anderes vor, als eine Verstärkung der den käuflichen Lecithinpräparaten an sich zukommenden lytischen Wirkung durch eine Art von Beizenwirkung der Kieselsäure.

Wie Landsteiner, v. Eisler [306] und Dautwitz [307] fanden, lassen sich Beziehungen zwischen Serumhämolysinen und Zelllipoiden dadurch nachweisen, daß Zusätze von Aether- oder Petrolätherextrakten aus Blutkörperchen die hämolytische Wirkung normaler Blutsera hemmen, und zwar in höherem Grade als gleiche Gewichtsmengen von Cholesterin und Lecithin. (Ueber die Antigenwirkung solcher Extrakte s. S. 1284). Besonders auffallend ist es, daß die Extrakte verschiedenartiger Blutkörperchen ungleich stark und bei der Prüfung mit mehreren Blutarten nicht hochgradig, aber doch merklich spezifisch hemmen*). Dieser Umstand verstärkt die Bedeutung der Erscheinung für die Auffassung der Hämolyse und lehrt außerdem, daß wahrscheinlich auch Lipoide eine gewisse Artspezifizität besitzen, wenngleich nicht in dem Maße, wie die den chemischen Artcharakter offenbar in erster Linie bestimmenden Eiweißstoffe**).

Die gleiche Folgerung ergibt sich vielleicht auch aus der von Bordet & Sleeswijk [310] und Pick & Schwarz [311] gemachten Beobachtung, daß ein Serum Lipoide verschiedener Blutarten ungleich stark ausflockt (s. S. 1282, 1286).

Die Extrakte aus Blutkörperchen lassen sich durch Behandeln mit Aceton in zwei Fraktionen trennen; die in Aceton unlöslichen, lecithinartigen Sub-

*) Bei analogen Versuchen über die Hemmung bakterizider Wirkungen war ein spezifischer Einfluß nicht zu erkennen [308].

**) S. die chemischen Untersuchungen über Lipoide von S. Fraenkel [309].

stanzen scheinen hauptsächlich auf die hitzebeständigen Anteile der normalen Serumhämolysine (nicht der Immunlysine), die acetonlösliche Fraktion auf die Komplemente einzuwirken [312]. Das besondere Verhalten der Lipoide verschiedener Blutarten bleibt auch nach mehrfacher Umfällung mit Aceton und nach Reinigung der Substanzen mit Hilfe ihrer Kadmiumverbindungen erhalten (Landsteiner [313]).

Die angeführten Beobachtungen über die Einwirkung von Hämolysinen auf Lipoide mit der Tatsache zusammengehalten, daß alle fettlösenden Stoffe, z. B. Aether, als Hämolytica wirken [314]*), und damit, daß bei der Hämolyse durch Serum oder Hämotoxine Verdauungsprodukte nicht nachgewiesen wurden, führte dazu, auch die Wirkung dieser Stoffe mit der Zerstörung der in den Zellen vorhandenen Lipoid-Eiweißkomplexe in ursächlichen Zusammenhang zu bringen (Landsteiner [316]**), ein Effekt, der voraussichtlich durch den Angriff des Giftes auf den einen oder anderen Bestandteil der Komplexe zustande kommen kann.

Als unterstützendes Moment für diese Anschauung sind noch die öfters beobachteten Reaktionen isolierter Lipoide mit Hämolysinen und Komplement (s. unten) anzuführen. Eines der auffallendsten Beispiele dieser Art ist die zuerst von Noguchi [317] beobachtete Neutralisation des Tetanolysins durch Cholesterin, weil schon äußerst geringe Mengen dieses Stoffes starke antilytische Wirkungen hervorbringen. Die Hemmungen hängen auch hier von der Feinheit der Verteilung ab und vermindern sich demgemäß beim Aufbewahren der Lösungen***). Den Einfluß chemischer Veränderungen des Cholesterins auf dessen neutralisierende Wirkungen untersuchten Abderhalden & le Count [319] und Walbum [320]. Es zeigte sich, daß die Aufhebung der Doppelbindung durch Bromaddition die Lysinbindung beim Vergleich äquimolekularer Mengen nicht vermindert, wohl aber der Ersatz der Hydroxylgruppe durch Chlor oder die Veresterung dieser Gruppe. Eine ähnliche antilytische Wirkung wie Cholesterin haben andere aliphatische (und aromatische) Alkohole, und zwar nimmt die Wirkung mit steigendem Kohlenstoffgehalt zu; demgemäß binden Cetyl- und Myricylalkohol beträchtliche Mengen von Lysin (Walbum).

Anthrax- und Subtilislysin werden durch sehr kleine Cholesterinmengen in ähnlicher Weise neutralisiert wie Tetanolysin (Landsteiner & Heyrovsky [321]); Hemmungswirkungen, bzw. Adsorptionen durch Cholesterin und andere Lipoide (Protagon, Lecithin) wurden außerdem bei Staphylolysin, Vibriolysin, Arachnolysin, Cobrahämolysin und dessen Aktivatoren, Bienengift, und den Lysinen des Blutserums beobachtet (Bechhold [322], Belonowsky [323], Kyes & Sachs [324], Noguchi [325], Pribram [326], Landsteiner & v. Eisler und Stankovic & Raubitschek [327], Mintz [328], Iscovesco [329], Walbum, Sachs [330], Meyerstein [331], Morgenroth & Carpi [332], Frouin [333], Raubitschek & Russ [334], Hessberg [335]).

---

*) In bezug auf die Empfindlichkeit gegen Substanzen mit Lipoidaffinität, z. B. Saponin, Cobragift, gallensaure Salze, verhalten sich gewisse Mikroorganismen aus der Gruppe der Spirochäten, Trypanosomen, filtrierbaren Virusarten, den tierischen Zellen ähnlich. s. Landsteiner [315a]); Neufeld & Prowazek [315b]); Levaditi & Rosembaum [315c]).

**) Vgl. die abweichende Ansicht von Koeppe [316a]).

***) Nach v. Eisler [318]) ist die Lysin-Cholesterinverbindung durch Schütteln mit Chloroform spaltbar.

Die Wirkungen von Cholesterinderivaten auf Vibriolysin und Tetanolysin zeigen ausgesprochene Verschiedenheiten. Vibriolysin wird durch Dibromcholesterinpropionat stärker und durch Cholesterinbenzoat ebenso stark gehemmt als durch äquimolekulare Cholesterinsuspensionen (Walbum).

Die Beeinflussung der Cobrahämolyse durch Cholesterinderivate untersuchten Browning und Cruickshank[336].

Beziehungen der Lipoide zu Hämotoxinwirkungen nimmt auch Pascucci[337] *) auf Grund der schon erwähnten Versuche an, da er eine Zerstörung seiner Lipoidmembranen außer durch Saponin und Cobragift auch durch Tetanolysin erzielen konnte. Die Versuche wären in hohem Grade demonstrativ, wenn wirklich, z. B. durch Anwendung von Antitoxin, der sichere Nachweis geführt wäre, daß das Undichtwerden der Membranen als eine Toxinwirkung betrachtet werden kann. Dies ist aber nicht der Fall, und nach den Angaben von Loewe[337b]) gibt die angewandte Technik der Herstellung von Lipoidmembranen sehr unsichere Resultate.

Durch Neuberg, Rosenberg & Reicher[338/340], die eine Lipasewirkung der Hämotoxine supponieren, erhielt die Hypothese der Toxinwirkung auf lipoide Zellbestandteile eine besondere Fassung. Da Neuberg und seine Mitarbeiter zur Stütze dieser Ansicht fast nur den Nachweis von Lipasen in verschiedenen Hämotoxinen und bakteriolytischen, antitoxischen und hämolytischen Immunseren anzuführen haben, so ist ihre Annahme vorläufig nicht hinreichend begründet**) ***).

Trotz der leicht nachweisbaren Reaktionsfähigkeit der Lysine mit Lipoiden läßt sich nicht behaupten, daß diese der Hauptsache nach das Bindungsvermögen der Zellen bedingen. Zwar wurde nachgewiesen, daß durch Behandeln mit fettlösenden Mitteln Blutstromata ihr Bindungsvermögen zum Teil einbüßen können (Landsteiner & v. Eisler), doch darf nicht übersehen werden, daß infolge dieser Eingriffe auch Veränderungen der Eiweißkörper zu erwarten sind. In Anbetracht der innigen Durchmischung und Verbindung der Lipoide mit den übrigen Zellbestandteilen, worauf auch die von Bang & Forssman aufgefundene primäre Löslichkeit des Blutantigens in Aether hinweist, könnte es wohl sein, daß die Lipoidaffinität eine Hilfsbedingung des Haftens und der Wirkung der Lysine ist. (Auch an Hämagglutininen ist eine Affinität zu Lipoiden nachgewiesen worden, Landsteiner & Dautwitz, Lazar[342]).

Die Erfahrungen über die Affinität von Blutkörperchenlipoiden zu Hämotoxinen legten es nahe, nach ähnlichen Verhältnissen auch bei Toxinwirkungen anderer Art zu suchen. Einige Beobachtungen über diesen Gegenstand machten Kempner & Schepilewsky[343], als sie eine Beeinflussung des Botulismustoxins durch Fette und Lipoide feststellten, doch glaubten sie dieser Reaktion nur eine nebensächliche Rolle bei der Giftbindung beimessen zu können. Weitere Aufklärungen waren hier von Untersuchungen am Tetanustoxin zu erwarten, da dessen Affinität zum lipoidreichen Nervengewebe, wie sie durch das toxikologische Verhalten, den bekannten Wassermannschen Versuch und die Wanderung des Toxins in Nervenfasern (H. Meyer) angezeigt wird, von vornherein an die Mitwirkung lipoider Stoffe denken ließ. Diese Auffassung vertrat schon Metschnikoff[344] und benutzte sie zur Deutung der von Stoudensky[345] beobachteten Bindung des Tetanolysins an Karminpulver.

*) Vgl. die Versuche von Neufeld & Haendel[337a]).

**) Ueber die Lipasewirkung des Cobragiftes s. S. 1276.

***) Ein Zusammenhang zwischen Lipasewirkung und der Agglutination durch Phytotoxine (Neuberg) ist wohl sicher nicht anzunehmen (z. B. wegen der Differenzen im Verhalten der Lipasen und Agglutinine gegen Alkohol, s. auch L. B. Mendel[341]).

Allerdings gelang es zunächst nicht, Lipoide mit genügendem Bindungsvermögen in der Nervensubstanz aufzufinden. Zwar beschrieb IGNATOWSKY[346] Hemmungen der Tetanusgiftwirkung durch Cholesterin und Lecithin, doch erwiesen sich diese als so gering, daß sie das WASSERMANNsche Phänomen der Giftbindung durch Hirnsubstanz in vitro nicht verständlich machen[347] *).

Erst eine von LANDSTEINER & BOTTERI[349] vorgenommene Untersuchung der Hirnlipoide in ihrem Verhalten zu Tetanusgift führte zu befriedigenden Resultaten durch die Auffindung des beträchtlichen Giftbindungsvermögens des Protagons. Wird die Toxinlösung mit Protagon gemischt, so ist die Adsorption des Toxins leicht durch Bestimmung des Giftwertes in der über dem Sediment stehenden Lösung nachweisbar, aber genügend große Protagonmengen haben einen antitoxischen Effekt, wie im Versuch von WASSERMANN, auch bei Injektion der Gemische. (In den Versuchen von L. & B. band 1 mg Protagon fast eine für Mäuse tödliche Toxindosis.)

Die Verbindung zwischen Toxin und Protagon ist im Tierkörper nicht vollständig zersetzbar; daß sie teilweise dissociabel ist, ergibt sich aus der Möglichkeit, mit stark giftbeladenem Protagon Tiere tetanisch zu machen. Dieses Verhalten widerlegt den Versuch von MARIE & TIFFENEAU und WOLFF-EISNER[350], zwischen Toxinadsorption und -neutralisation scharf zu unterscheiden, da es nur von der größeren oder geringeren Spaltbarkeit der betreffenden Toxinverbindungen abhängt, ob der eine oder andere Effekt mehr zur Geltung kommt.

Die Feststellung, daß an der Bindung des Tetanolysins durch Nervensubstanz Lipoide mitwirken, ist offenbar gleichbedeutend mit dem Nachweise einer Verschiedenheit dieses Vorganges und der Giftneutralisierung durch Antitoxin. Die entgegengesetzte Annahme der Identität beider Wirkungen war übrigens schon vorher aus manchen Gründen unwahrscheinlich (vgl. BESREDKA[351], METSCHNIKOFF[352]), z. B. wegen der Wasserunlöslichkeit der giftbindenden Hirnbestandteile (ASAKAWA[353]).

Eine nähere chemische Bestimmung der neutralisierenden Lipoide, mit Rücksicht darauf, daß das sogenannte Protagon nach der Meinung der meisten Autoren ein Gemenge verschiedenartiger Stoffe darstellt[354], versuchten in Fortsetzung der Untersuchungen von LANDSTEINER, TAKAKI[355] und LOEWE[356] in HOFMEISTERS Institut. Nach TAKAKI kommt die Eigenschaft der Giftbindung in erster Linie den neutralen Cerebrosiden, besonders dem Cerebron zu; geringere Wirksamkeit haben die Cerebrinacide. Andere lipoide Stoffe, die Toxin binden, enthält nach LOEWE die Hirnrinde. Die besonders starke Wirkung eines Bestandteiles des Cerebrons — der Cerebronsäure — ist vermutlich der von LANDSTEINER & BOTTERI gefundenen und von LOEWE bestätigten analogen Eigenschaft der Fettsäuren gleichzusetzen und da die Cerebronsäure ein durch ziemlich eingreifende Behandlung dargestelltes Spaltprodukt ist, nicht unmittelbar zur Erklärung des WASSERMANNschen Phänomens heranzuziehen.

*) Ueber die neutralisierende Wirkung des Dibromcholesterins, verschiedener hochmolekularer Alkohole und Kohlenwasserstoffe sowie therapeutische Versuche mit diesen Substanzen s. WALBUM[348]).

Ein ähnlicher Grund muß davon abhalten, die vollständige Gleichheit der Hirnsubstanz selbst und der daraus dargestellten Lipoide inbezug auf das Giftbindungsvermögen vorauszusetzen. Vermutlich existieren alle diese Stoffe im Gewebe nicht frei, sondern in lockeren Verbindungen, z. B. in Kombination mit anderen Lipoiden und Eiweißkörpern. Diese Vorstellung, die auch aus der Betrachtung der Hämolyse durch fettlösende Körper (s. o.) zu deduzieren ist, wird den bisher bekannten Beobachtungen über das Giftbindungsvermögen der Hirnsubstanz am besten gerecht. Man darf wohl annehmen, daß Komplexe von Eiweißkörpern und Lipoiden gleichzeitig Eigenschaften der einzelnen Komponenten besitzen und kann es demnach verstehen, daß die Hirnsubstanz sowohl durch Hitzekoagulation der Eiweißkörper (vgl. Kempner & Schepilewsky, Marie & Tiffenau, Danysz[357]) als auch durch Entfernung von Lipoiden oder eines Teiles derselben mit Hilfe organischer Lösungsmittel eine Veränderung des Bindungsvermögens erfährt (Landsteiner & v. Eisler, Marie & Tiffeneau, cf. Wolff-Eisner). Auch die Differenzen der verschiedenen Teile des Nervensystems und das spezifische Verhalten homologer Organe bei verschiedenen Tierarten dürften sich ohne Zwang auf die besondere Beschaffenheit der zu supponierenden, hoch zusammengesetzten Verbindungen zurückführen und vielleicht durch deren chemische Untersuchung näher erforschen lassen.

Auf Grund dieser Ueberlegungen entfallen Einwände (Marie & Tiffeneau[358], die mit der Veränderung der fixierenden Substanz durch proteolytische Fermente oder dem etwas geringeren Adsorptionsvermögen des Protagons im Vergleich zur Hirnsubstanz selbst begründet wurden.

Für das Tetanustoxin scheint nach den vorliegenden Ergebnissen der Versuch von Landsteiner, die Giftwirkung ebenso wie die Serumhämolyse durch Zustandsänderungen von Lipoidverbindungen zu erklären, also gewissermaßen die Overton-Meyersche Narkosetheorie auf die Toxinlehre zu übertragen, nicht unberechtigt zu sein[359]. Die Möglichkeit einer allgemeineren Anwendung dieses Prinzipes ergibt sich daraus, daß Lipoidaffinitäten auch bei anderen Toxinen nachzuweisen waren, so beim Cobragift und Diphtherietoxin, die beide durch Protagon gebunden werden (Landsteiner & Raubitschek[360]*). Bei Schlangengiften zeigte die Reaktion eine bemerkenswerte Spezifizität, da im Gegensatz zum Cobrahämotoxin ein Hämorrhagin (Trimeresurus) von Protagon nich tmerklich gebunden wurde, so daß auf diesem Wege eine Trennung der gemischten Gifte zu erzielen war.

Ueber die Neutralisierung von Toxinen (Diphtherietoxin, Schlangengift) durch Lipoide (auch Seifen) berichten neuerdings Bruschettini & Calcaterra[362], Overton & Bang[363], Laroche & Grigaut[364], Raubitschek & Russ[365], Bang[366], über die Bindung von Tetanospasmin durch hohe Fettalkohole und Paraffine Walbum.

Beschleunigungen der Wirkung von Toxinen bei Injektion von Mischungen mit Lipoiden und aktivem Serum beobachteten de Waele[367], Neufeld, Dold, Ungermann[368], Laroche & Grigaut. Sie führten diese Effekte auf die Bildung von rasch in die Zellen eindringenden Lipoidverbindungen der Toxine zurück.

Die Adsorptionsverbindung Protagon + Cobraneurotoxin ist in reinem Wasser stabiler als in schwachen Kochsalzlösungen, in denen eine beträchtliche Dissoziation stattfindet (vgl. Danysz[369]). Bemerkenswerterweise verhält sich die Verbindung Protagon + Kristallviolett ähnlich (Landsteiner & Raubitschek, vgl. Bang[370]). Loewe hält diese Verbindungen für echte Lösungen (s. S. 1254).

*) Ueber Mischungsversuche mit Hirnsubstanz s. Metschnikoff[361]).

2. Antilytische Lipoide im Serum.

Auf das Cholesterin bezog Noguchi die antitetanolytischen Eigenschaften des Blutserums und der Milch und auch Müller[371] fand den Alkoholextrakt des Serums sehr wirksam. Eine Identifizierung der Hemmungswirkung des Blutserums und der darin enthaltenen Lipoide scheint trotzdem nicht zulässig zu sein.

Dagegen spricht schon der Umstand, daß alkoholische Extrakte von Serum stärker wirken können als dieses selbst, woraus zu schließen ist, daß die antilytischen Lipoide nicht ungebunden im Serum vorkommen, und außerdem die von v. Eisler[372] hervorgehobene Tatsache der in hohem Grade variierenden antilytischen Wirksamkeit verschiedener Pferdesera — die Werte können selbst um das Hundertfache verschieden sein — bei ziemlich geringen Schwankungen des Cholesteringehaltes. Wie v. Eisler fand, geht die hemmende Substanz bei der Fällung mit Ammonsulfat in den Globulinniederschlag über; die Albuminfraktion erwies sich als unwirksam. Beim Behandeln mit Salzsäure oder Pepsin-Salzsäure wird das Globulin inaktiv, es behält hingegen seine antilytische Eigenschaft nach der Einwirkung von Alkohol und Aether (s. dagegen Müller & Sachs[373]). Auch aus der unwirksamen Albuminfraktion ist durch Behandeln mit Aether ein hemmender Stoff zu extrahieren. Für die Saponinhämolyse liegen die Verhältnisse nach v. Eisler gerade umgekehrt. Hier hemmt sowohl die Globulin- als Albuminfraktion; die hemmende Substanz widersteht nicht der Aetherextraktion, wohl aber der Pepsinverdauung.

Diesen Angaben zufolge ist mindestens ein Teil der antilytischen Wirkung des Serums selbst verschieden von der der Serumlipoide*).

Das Serum enthält im Gegensatz zu den Blutzellen Cholesterin der Hauptsache nach in Form von Estern (s. Hürthle[375]), die, wie schon erwähnt wurde, keine erhebliche Antilysinwirkung haben; nach v. Eisler sind aber außerdem geringe Mengen von Cholesterin darin vorhanden (Hepner[376]) — im Liter Serum einige Zentigramme — und diese bedingen die antilytischen Effekte der ätherischen und alkoholischen Extrakte**).

Die Ansicht von Detre & Sellei[378], daß alle antilytischen Wirkungen normaler Sera durch die in üblicher Weise extrahierbaren Lipoide verursacht werden, ist nach den vorliegenden Erfahrungen nicht zutreffend (cf. Eisler[379], Sachs[380]).

3. Hämolyse durch Cobragift***).

Zu zahlreichen Untersuchungen veranlaßte die besondere Bedeutung der Lipoide für die Hämolyse durch Cobragift. Bei diesem Gift wirkt, wie Kyes[382] fand, Lecithin als Aktivator, da es die hämolytische Wirkung sehr bedeutend verstärkt, bzw. bei manchen sonst unempfindlichen Blutarten überhaupt erst ermöglicht. Auf diese Substanz bezogen Kyes[383] und Sachs[384] auch die aktivierende Wirkung von Blut- und Organextrakten und erhitztem Serum und sie kamen außerdem zu der Ansicht, daß die größere oder geringere Empfindlichkeit verschiedener Blutarten von der Festigkeit der Lecithinbindung in den Zellen abhängt, so daß nur bei locker gebundenem Lecithin eine Verbindung mit dem Lysin und dadurch dessen Aktivierung möglich sei (vgl. Kyes[385]).

Die verschiedene Wirkungsintensität differenter Schlangengifte würde sich demnach additiv aus zwei Faktoren, nämlich der Stärke des Giftes und der Bindungsfestigkeit des Blutlecithins zusammensetzen und das Studium der Cobrahämolyse daher ein Mittel sein, die Bindung des Lecithins und deren physiologische Aenderungen (z. B. bei Tieren verschiedenen Alters) zu untersuchen (Sachs[386]).

---

*) Tetanusimmunsera enthalten nicht mehr schützende Lipoidstoffe als normales Serum (Takaki). s. Cernovodeanu & Henri[374]).

**) Auch Aetherextrakte von Blutkörperchen und anderen tierischen Geweben wirken antitetanolytisch (Landsteiner & v. Eisler[377]).

***) Literatur [381]) [381a]).

In ähnlicher Weise verwendete Sachs die Aktivierung des Cobralysins zu Studien über physiologische Variationen des Lecithins im Blutserum. Auch für die Untersuchung pathologischer Serumveränderungen wurde die Cobrahämolyse benützt. Nach Calmette[387] wäre ein verstärktes Aktivierungsvermögen des Serums bis zu einem gewissen Grade für Tuberkulose charakteristisch; die aktivierenden Substanzen lassen sich durch Tuberkelbacillen oder Tuberkulin absorbieren. Eine Spezifizität kommt, wie Nachprüfungen zeigten, der Reaktion nicht zu. Abgesehen von starken physiologischen Schwankungen wurde nämlich ein erhöhtes Aktivierungsvermögen des Serums bei verschiedenartigen Krankheitszuständen, ferner bei Gebärenden und Graviden gefunden (Bauer & Lehndorff[388]). Wie B. & L. angeben, fehlt die aktivierende Eigenschaft dem Serum Neugeborener.

Auch eine von Much & Holzmann[389] am Serum von Geisteskranken beobachtete Reaktion, die auf einer Hemmung der Cobrahämolyse beruht, hat sich als nicht charakteristisch erwiesen (s. Much[390], Hübner & Selter[391]).

Von einigen Autoren wurden Veränderungen der Empfindlichkeit der Blutzellen gegenüber Cobralysin bei pathologischen Zuständen beschrieben, und zwar von Kraus[392] u. a. bei Tumoren, von Weil[392a] bei Syphilis. Die Reaktion von Weil scheint diagnostische Bedeutung zu besitzen.

Ueber das differente Verhalten der Aktivierung durch Lecithin und Serumkomplement siehe Kyes[393], Kyes & Sachs[394], v. Dungern & Coca[395], Sachs[396], Flexner & Noguchi[397], über die quantitativen Verhältnisse der Lecithinaktivierung (die zur Lyse nötige Lecithinmenge nimmt proportional den Quadratwurzeln steigender Giftmengen ab) und die Hemmung durch starke Ueberschüsse von Lysin Kyes & Sachs, Stephens & Myers[398], Noguchi[399].

Kyes nahm an, daß bei der Aktivierung des Cobragiftes durch Lecithin die beiden Stoffe eine durch ihre Löslichkeitseigenschaften (Löslichkeit in Chloroform, Fällbarkeit durch Aether) charakterisierte, stark hämolysierende Verbindung, das Cobralecithid*) (s. S. 1285) bilden, die im Sinne der Ehrlichschen Theorien der Verbindung eines hämolytischen Immunkörpers mit Komplement entsprechen würde.

Spätere Untersuchungen hatten wesentlich abweichende Ergebnisse. Lüdecke[401] analysierte gut gereinigtes Cobralecithid und fand dessen Zusammensetzung der Formel eines Monostearyl- bzw. Monopalmityllecithins entsprechend**), woraus zu schließen ist, daß das Lecithin keine Bestandteile des Cobragiftes enthält und durch fermentative Fettsäureabspaltung aus dem Lecithin entsteht (cf. Neuberg & Rosenberg[402]). Damit in Uebereinstimmung ist die bei der Darstellung des Lecithins nachweisbare Bildung ungesättigter Fettsäuren (die unter Umständen selbst für die Hämolyse in Betracht kommen können). (Lüdecke, Kyes[403], Dungern & Coca). Die Hämolyse durch Lecithid kann also wohl nicht mehr als Analogon der Serumhämolyse betrachtet werden.

Das durch Wassereinwirkung aus dem primären entstehende sekundäre Lecithid ist nach Lüdecke möglicherweise ein fettsaures Salz des Cholinesters einer Monofettglyzerinphosphorsäure.

Diese neue Auffassung wurde durch Untersuchungen von v. Dungern & Coca[404] bekräftigt, aus denen hervorging, daß die von Kyes beobachtete Antikörperbildung gegen Lecithid durch in diesem Produkte enthaltenes Cobragift bedingt ist. Vollständig reine Präparate des Lecithids bewirken tatsächlich keine Antikörperbildung

---

*) Angaben über die Darstellung und Eigenschaften des sogenannten Lecithids bei Kyes[400]; Teruuchi[400a]); Morgenroth & Carpi[400b]); v. Dungern & Coca[400c]).

**) Manwaring hält auf Grund einer Jodzahlbestimmung das Vorhandensein von Monooleyl-Lecithin für möglich.

und das lecithinspaltende Ferment läßt sich ohne Beeinträchtigung der Wirkung des Lecithids aus diesem wiedergewinnen (MANWARING[405]).

Bei dieser Sachlage ist es nicht auffallend, daß auch auf andere Weise als mit Hilfe der sehr wirksamen Lipase (Lecithinase) des Cobragiftes ähnliche Produkte, wie das Cobralecithid (Desoleolecithin nach v. DUNGERN & COCA, Monofettsäurelecithin nach MANWARING), entstehen können und wirklich als Zersetzungsprodukte in käuflichen Lecithinpräparaten vorhanden sind (v. DUNGERN & COCA, BANG, MANWARING). Die Lecithidbildung durch Cobragift ist aber von diesen Beimengungen unabhängig.

Eine andere Ansicht über die Cobrahämolyse vertritt BANG[406]. BANG sieht die Bedeutung der Lipoide als Aktivatoren darin, das Lysin zu binden und auf die Blutzellen zu übertragen (cf. ARRHENIUS[407]). Nach B. ist aus Hühnereiern rein dargestelltes Lecithin zur Aktivierung nicht geeignet und sind in den käuflichen Lecithinpräparaten nur die Verunreinigungen wirksam.

Außer Lecithin vermögen auch andere Lipoide Cobralysin zu aktivieren. Wie KYES & SACHS angeben, wirken in dieser Art Kephalin (nicht Cerebrin), ferner in geringem Grade Fettsäuren, Seifen, Oele. NOGUCHI[408] beobachtete hingegen ein hohes Aktivierungsvermögen der Fettsäuren und Fette, besonders der ungesättigten, z. B. der Oelsäure (vgl. SACHS[409], BANG[409a]) und des Trioleins.

Bezüglich der Wirkung der Oelsäure denken KYES & SACHS daran, daß sie das Lecithin der Blutkörperchen in eine leichter reaktionsfähige Form überführe, während v. DUNGERN & COCA[410] eine durch Oelsäure oder Oelseifen bedingte Aenderung der Löslichkeit des Schlangengiftes als maßgebend ansehen.

Neue Untersuchungen über aktivierende Lipoide aus Blutextrakten und Serum nahm NOGUCHI[411] vor. Mit Hilfe verschiedener Extraktionsmittel und hauptsächlich durch Benützung von Chlorcalcium als differenzierendes Reagens — dieses Salz hemmt nach N. nicht die Wirkung des Lecithins, wohl aber die Aktivierung durch einige andere Lipoide — fand er von Lecithin verschiedene aktivierende Stoffe, wahrscheinlich der Hauptsache nach Fettsäuren neben Fetten und Seifen im Serum und in Blutkörperchen (vgl. BANG[412]). Diese Stoffe lassen sich aus Blutkörperchen durch Behandeln mit Aether von dem (durch warmen Alkohol extrahierbaren) Lecithin getrennt darstellen, und zwar im Gegensatz zum Lecithin nur aus empfindlichen Blutarten. Demnach und da ein Zusatz von Chlorcalciumlösung die Hämolyse sensibler Blutkörperchen durch Cobragift aufhebt, wäre die Empfindlichkeit der Blutzellen nach N. nicht vom Lecithin, sondern von anderen Lipoiden abhängig.

In stark erhitztem Serum und in frischem Hundeserum scheinen aktivierende Lecithineiweißverbindungen vorhanden zu sein; verwandt ist die Aktivierung durch Ovovitellin (NOGUCHI). Bei der Erhitzung des Serums findet vielleicht eine Spaltung von Lipoideiweißverbindungen statt.

Ueber die Einwirkung von Salzen, insbesondere Ca-Salzen auf die Cobrahämolyse s. BANG[413].

Ganz ähnlich wie das Cobralysin verhalten sich in bezug auf die Aktivierung durch Lecithinpräparate einige andere tierische Substanzen, so das Crotalustoxin (OVERTON & BANG[414]), die Gifte von Heloderma suspectum (COOK & LOEB[415]), von Skorpionen (KYES[416]), das Bienengift (MORGENROTH & CARPI[417]) und wahrscheinlich das Trachinusgift (BRIOT[418]).

4. Lytische Wirkungen von Lipoiden.

Eine Verwandtschaft mit jenen Erscheinungen, die bei der Aktivierung des Cobragiftes beobachtet wurden, besteht bei der Hämolyse

durch Pankreasferment insofern, als auch in diesem Fall durch die Wirkung einer Lipase aus Lipoiden hämolytische Substanzen entstehen. So fand Friedemann[419] eine hitzeempfindliche Substanz im Pankreas, die durch Lipoide des Blutserums aktivierbar ist, und ähnlich wirkt Pankreasfistelsaft, nur mit dem Unterschied, daß dieser auch durch Lecithin zur Wirkung gebracht werden kann (Friedemann). In Versuchen von Noguchi[420] traten hämolytische Wirkungen nach Zusatz von neutralen Fetten und manchen Arten von Blutserum zu Pankreaslipase*) als Folge der Abspaltung freier Fettsäuren ein. Lecithin wurde durch die Lipase nicht zerlegt, so daß N. eine Verschiedenheit der Fette und Lecithin spaltenden Fermente vermutet. (Auch mit Lecithin vermengte Ricinlipase scheint keinen hämolytischen Effekt zu haben.)

Mangansulfat befördert entsprechend seiner Eigenschaft, Lipasewirkungen zu verstärken, die Hämolyse durch Pankreassaft (Wohlgemuth); ähnlich wirken gallensaure Salze (Noguchi). (Ueber Hämolyse durch Darmsaft s. Neumann[421].)

Bei der Einwirkung von Pankreassaft auf Lecithin entsteht nach Wohlgemuth[422] ein anscheinend dem Cobralecithid verwandter alkohollöslicher, in Aether unlöslicher Körper; ähnliche phosphorhaltige Substanzen sind auch in autolysierter Pankreassubstanz und in manchen anderen autolysierten und frischen Organen (Leber, Niere) zu finden (Friedmann, Fukuhura[423]).

Friedemann vindiziert diesen Stoffen eine Bedeutung für pathologische Vorgänge, z. B. Anämien bei Tumorkachexie, Zellschädigung durch Röntgenstrahlen, P-Vergiftung.

Untersuchungen über hämolytische Lipoide des Magen- und Darminhaltes unter normalen und pathologischen Verhältnissen machten Külbs[424], Bloch[425], Grafe & Roehmer[426].

Außer diesen Substanzen sind in verschiedenen frischen und autolysierten Organen, z. B. Magen-, Darmschleimhaut, Milz, hämolysierende Lipoide — vermutlich Fettsäuren — enthalten, die sich von Lecithiden durch ihre Löslichkeit in Aether unterscheiden (Friedemann).

Die Wirkungen der Organlipoide können auch bei der Untersuchung wäßriger Extrakte in Erscheinung treten (Metschnikoff[427], Tarassevitch[428]) und haben so die Anwesenheit von Komplement in Organauszügen vorgetäuscht. Die Unterscheidung geschah durch die Alkohollöslichkeit und Kochbeständigkeit der Stoffe und ihr Unvermögen, Immunsera zu aktivieren (Korschun & Morgenroth[429], Donath & Landsteiner[430], Noguchi[431] u. a.[432]). Korschun & Morgenroth fanden außerdem eine charakteristische Eigenschaft der wäßrigen hämolytischen Organextrakte darin, daß die wirksamen Substanzen nicht wirklich gelöst sind, sondern feine Suspensionen bilden und beim Kochen der Extrakte an die sich abscheidenden Eiweißflocken gebunden werden. Aehnliche Suspensionen sind künstlich herstellbar, wenn man hämolytisch wirksame Seifen oder Cobralecithid von fein verteiltem, koaguliertem Eiweiß absorbieren läßt (Morgenroth & Schäfer[433]).

*) Darstellung von Lipasepräparaten durch Fällung mit Alkohol oder Uranylacetat.

Ueber Hämolysine aus Geschwülsten s. MICHELI & DONATI[434] KULLMANN[435], WEIL[436] (cf. LEWIN[437], [438]. FRIEDEMANN), über lytische Wirkungen von Blutextrakten und die Autolyse von Blut SCHUR[439], TRAUBE & GOLDENTHAL[440], über hämolytische Lipoide der Thyreoidea ISCOVESCO[441], über den Einfluß des Ernährungszustandes, der Autolyse auf die hämolytische Wirkung von Organextrakten FRIEDEMANN, MORGENROTH & SCHÄFER, JOANNOVICS & PICK.

FAUST & TALLQUIST, JOANNOVICS & PICK[442], EHRMANN & STERN[443], JACOBI[444], NOLF[445] untersuchten Organextrakte unter pathologischen Verhältnissen (z. B. bei akuter Vergiftung, Leberatrophie).

Bei experimenteller Vergiftung mit Toluylendyamin fanden JOANNOVICS & PICK in der Leber sehr wirksame lipoide Hämolysine (ungesättigte Fettsäuren), die wahrscheinlich eine Zerstörung roter Blutkörperchen im Organismus der vergifteten Tiere veranlassen.

Als Ursache der durch Bothriocephalen hervorgerufenen perniziösen Anämie sehen FAUST & TALLQUIST[446] die Giftwirkung der in den Parasiten als Cholesterinester vorhandenen Oelsäure an, eine Annahme, die sie in ähnlicher Weise auch für andere Formen von Anämien diskutieren und dadurch zu stützen suchten, daß mit Hilfe von Oelsäure experimentell anämische Zustände bei Tieren hervorgerufen werden können.

Aehnliche lipoide Stoffe in anderen Wurmarten (Sklerostomen, Anchylostoma) beschrieben WEINBERG[447] und PRETI[448] (vgl. LOEB & FLEISHER[44] WHIPPLE[450], VALLILLO[451], BERTI[452], YAGI[453]).

Ueber die Beinflussung durch Lecithid erzeugter Anämien mit Hilfe von Cholesterin s. MORGENROTH & REICHER[454], über die bei chronischer Oelsäurevergiftung vielleicht durch Vermehrung des Lipoidgehaltes herbeigeführte Resistenzerhöhung der Blutkörperchen gegen Oelsäurehämolyse SCHMINKE & FLURY[455], über den Cholesteringehalt des Blutes und der Organe nach Cholesterinverfütterung PRIBRAM[456].

Die Versuche, Giftwirkungen von Organlipoiden als Ursache der Eklampsie anzusehen (FREUND & MOHR[457]), beruhen auf ungenügenden Grundlagen (POLANO[458]).

Untersuchungen über wohl zum Teil lipoide, bakterizide Stoffe (vgl. dieses Handb., I, S. 80), die in organischen Flüssigkeiten löslich sind, machten CONRADI[459], BAYER[460], LANDSTEINER & EHRLICH[461], PETTERSON[462], CARAPELLE & FERRARA[463], SEGALE[464], VALLET & RIMBAUD[465], LAMAR[466].

Außer in tierischen Organen wurden hämolytische und bakteriolytische Lipoide auch in Bakterien und Trypanosomen gefunden (VAUGHAN[467], LANDSTEINER & RAUBITSCHEK[468], RAUBITSCHEK[469], LEVADITI & MUTERMILCH[470], FUKUHARA[471], KIKUTSI[472], BURCKHARDT[473], JAFFÉ[474], (trypanolytische Wirkungen), PANE[475], cf. TEJES[476]. Die Wirkung von Lipoiden auf invisible Virusarten prüften KRAUS & FUKUHARA[477]. Auf lipoide Stoffe führen RAUBITSCHEK & RUSS[478] und OKHUBO[479] die bakteriolytische und hämolytische Wirkung der Pyocyanase zurück.

Eine ätherlösliche hämolytische Substanz aus Kulturen des Bacterium putidum bestimmte BURCKHARDT (l. c.) mit Wahrscheinlichkeit als Dimethyloxythiolerucasäure. BURCKHARDT identifiziert die ätherlöslichen hämolytischen und in großer Dosis toxischen Stoffe aus Staphylokokkenkulturen ohne genügenden Grund mit den bekannten Toxinen dieser Mikroben.

Angaben über toxische Wirkungen von Zellipoiden machten BATELLI & MIONI[480], GOTTLIEB & LEFMANN[481], ISCOVESCO[482], ELIAS[483], IZAR & FAGIUOLI[483a]. Die artfremden Blutlipoide sind nach LEFMANN giftiger als die artgleichen (cf. BANG[484]).

Die Beziehungen der Lipoide zu hämolytischen Vorgängen veranlaßten zahlreiche Untersuchungen über die Cytolyse durch Fettsubstanzen bekannter Zusammensetzung*), unter denen die Arbeiten von FAUST & TALLQUIST[486] und NOGUCHI[487] wegen der Zahl der untersuchten Stoffe besonders

*) Literatur[485]).

hervorzuheben sind. Im allgemeinen besitzen nach diesen Untersuchungen ungesättigte Fettsäuren ein besonders starkes hämolytisches Vermögen*).

5. Untersuchungen über Komplemente.

In hypothetischer Weise wurde die Möglichkeit einer lipoiden Beschaffenheit auch der Serumkomplemente diskutiert[489]. Für diese Hypothese können einige unterstützende Momente herangezogen werden, zunächst der Umstand, daß wirklich aus Serum hämolysierende Lipoide zu extrahieren sind[490], dann die Zerstörbarkeit der Komplemente durch fettlösende Flüssigkeiten (Aether[491]) und ihre Adsorbierbarkeit durch Lipoide[492] (s. S. 1271).

Eine auffallende Uebereinstimmung der Komplemente mit blutlösenden Lipoiden scheint darin zu bestehen, daß auch diese in eiweißhaltiger Lösung leicht beim Erwärmen unwirksam werden. So beobachteten Kyes & Sachs[493] einen Verlust des Aktivierungsvermögens von Lecithin als sie Emulsionen dieser Substanz nach Zusatz von Hämoglobin erwärmten, und auch die direkte hämolytische und bakteriolytische Wirkung von Lipoiden**) wurde in Versuchen von Liebermann, Noguchi, Landsteiner & Ehrlich[494] bei der Erhitzung in Eiweißlösungen offenbar durch Entstehung von Adsorptionsverbindungen der Lipoide aufgehoben.

Hauptsächlich auf Grund dieser Erscheinungen, wozu noch der Parallelismus einiger anderer Vorgänge, z. B. die Inaktivierung von Komplement und manchen Lipoiden durch Salze alkalischer Erden hinzukommt, meinten Noguchi und Liebermann die Komplementwirkungen einfach auf die im Serum sich befindenden Lipoide (Seifen) beziehen zu können. Ein sehr wichtiges Argument wäre es, wenn die Angabe von Noguchi zutreffen würde, daß es möglich ist, mit Hilfe von Seifenlösung erhitzte Immunsera zu aktivieren. Bei der Nachprüfung durch Hecker[495], Landsteiner & Ehrlich[496], v. Dungern & Coca[497], Knaffl-Lenz[498], Friedemann & Sachs[499], Liefmann & Cohn[500], Rondoni[501] wurden aber entgegengesetzte Resultate erhalten, und demnach ist der Ersatz der Komplemente durch andere Substanzen gerade bei der wichtigsten Komplementreaktion bisher nicht gelungen. Gegen eine Identifizierung der Wirkungen von Seifen und Komplement sprechen auch Versuche von Neufeld & Haendel[502], die lehrten, daß bei der Hämolyse durch Seife im Gegensatz zu der durch Komplement die Stromata und Kerne der Blutkörperchen gelöst werden, ferner die Beobachtung, daß eine Adsorption von Seifen nach Art der Komplementbindung bei der Vereinigung von Antigenen und Antikörpern nicht stattfindet (v. Koranyi[503]) und die Tatsache der antikomplementären Wirkung von Seifen (Sachs & Altmann[504], Hessberg[505]). (Ueber die Adsorption von Lecithin durch Präzipitate s. S. 1249).

v. Liebermann und v. Fenyvessy[506] (cf. Kentzler[507]) führen neuerdings Versuche an, in denen sie unter bestimmten Bedingungen durch Verwendung von Seifen in Kombination mit Eiweiß oder Ca- oder Mg-Salzen eine stärkere Lösung sensibilisierter im Vergleich zu normalen Blutkörperchen erzielten. Die Differenzen sind aber wohl zu gering, um hier von künstlichen Komplementen sprechen zu können (s. die Widerlegung durch Liefmann, Cohn und Orloff[500]).

*) Liter. über die Hämolyse durch gallensaure Salze[488]).

**) Z. B. die starken bakteriziden Wirkungen von Extrakten aus Froschovarien (Bayer, Landsteiner und Ehrlich, s. S. 1279).

Versuche einer spezifischen „Komplementbindung" gelangen mit Hilfe der verwendeten Substanzen nicht.

Bei Versuchen über die durch Globulinfällung darstellbaren Bestandteile des Komplementes erhielten LIEFMANN & COHN[508] keine Anhaltspunkte für eine lipoide Beschaffenheit der Komplemente, besonders war weder der Globulinniederschlag noch der Abguß durch Lipoid zu ersetzen; andererseits fand neuerdings BRAUN[509] in der Zerstörbarkeit der Wirkung des Globulinanteils durch Cobragift eine Andeutung dafür, daß an der Wirkung dieser Komponente Lipoide beteiligt sein könnten. Die Vermutung, daß die Komplemente Lipoid-Eiweißverbindungen sein könnten (LANDSTEINER & DAUTWITZ[307]), ist übrigens trotz der referierten Ergebnisse wohl noch nicht als endgültig erledigt zu betrachten (cf. LIEFMANN & COHN). (In den neuen Untersuchungen von FRIEDEMANN[510] über lipoidfreies Komplement fehlt der Nachweis der völligen Extraktion der Lipoide, s. SURANYI[510].)

II. Lipoidfällungen durch Serum und verwandte Reaktionen.

Eine Anzahl von Serumreaktionen, die in mancher Beziehung den spezifischen Immunreaktionen ähnlich sind, sich aber dadurch von ihnen unterscheiden, daß die wirksamen Stoffe nicht im Verhältnis von Antigen und Antikörper stehen, haben in letzter Zeit besonders wegen ihrer praktischen Bedeutung große Beachtung gefunden. Den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildeten die von WASSERMANN, NEISSER & BRUCK[511] entdeckten Eigentümlichkeiten syphilitischer Sera. Durch die gleichzeitigen Untersuchungen von LANDSTEINER, MÜLLER & PÖTZL[512], PORGES & MEYER[513], LEVADITI & YAMANOUCHI[514] wurde der Nachweis erbracht, daß diese Sera die Eigenschaft haben, mit Bestandteilen nicht nur pathologisch veränderter Organe, sondern auch normaler Organe, und zwar mit lipoiden Substanzen derart zu reagieren, daß in der Lösung vorhandene Komplemente gebunden werden.

Von der übrigens ungenügend begründeten Vermutung einiger Autoren, daß diese Reaktion von einer zweiten, im Sinne der Immunitätslehre spezifischen begleitet sei, kann hier abgesehen werden.

Nach LEVADITI & YAMANOUCHI[515] wären auch die Lipoide des Serums an der Reaktion beteiligt. PICK & PRIBRAM[516] fanden, daß nach Aetherextraktion der Sera diese ohne Lipoidzusatz Komplement binden.

Hemmungswirkungen luetischer Sera gegenüber der Aktivierung von Cobragift durch Meerschweinchenserum beobachteten MICHELI-BORELLI[517].

Ueber Aenderungen des Lipoidstoffwechsels bei Luetikern und Paralytikern s. PERITZ[518].

Analoge Reaktionen wie bei Syphilis zeigt das Blutserum bei einigen anderen Affektionen, z. B. manchen tierischen Protozoenerkrankungen, bei Frambösie, Lepra, und, was in theoretischer Beziehung wichtig ist, auch normale Sera geben die Reaktion, und zwar tierische Sera zum Teil in sehr ausgeprägter Weise, menschliche in geringem Grad. (KRAUS & VOLK[519], ELIAS, NEUBAUER, PORGES & SALOMON[520] u. a.) Aehnliche Ergebnisse werden auch erzielt, wenn man an Stelle der Organextrakte Lipoide bekannter Beschaffenheit setzt, z. B. Lecithin (PORGES & MEYER), ölsaures Natron SACHS & ALTMANN[521]), Gemenge von Lecithin und Cholesterin (BROWNING, CRUICKSHAND, MCKENZIE, GILMOUR[522]).

Das Wesen der Wassermannschen Reaktion hat verschiedene Deutungen erfahren; sehr wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine nicht ohne weiteres zu sichtbarer Fällung führende Kolloidreaktion von Serumbestandteilen, und zwar Globulinen (Landsteiner & Müller[523], Grosz & Volk[524], Bauer & Hirsch[525], Friedemann, Schmidt[526] mit lipoiden Stoffen*)**). Dafür spricht besonders die Uebereinstimmung der Wassermannschen Reaktion mit Fällungserscheinungen des Syphilisserums. Diese Fällungen, die zuerst Porges & Meyer beim Vermengen von Luesserum mit Lecithinemulsionen oder Lösungen von glycocholsaurem Natron beobachteten***), laufen der Wassermannschen Reaktion nach den vorliegenden Angaben (s. dagegen Hermann & Perutz) nicht soweit parallel, daß sie einfach an deren Stelle gesetzt werden können (Friedemann, Grosz & Volk[529] u. a.), zeigen aber doch eine genügende Kongruenz, um die wesentliche Verwandtschaft der Vorgänge sehr wahrscheinlich zu machen†).

Die Fällung mit Lecithin tritt nicht nur bei Luesserum auf, besonders stark z. B. bei normalem Rinderserum (Weil & Braun[531], Teruuchi & Toyoda, cf. Friedemann, Pick & Schwarz, Bordet s. S. 1270); die wirksamen Stoffe sind durch Erwärmen inaktivierbar (Toyosumi[532]), sie geben ähnliche Reaktionsoptima und werden in ihrer Wirkung durch Säuren und Alkalien in analoger Weise beeinflußt wie die Komplementbindung.

Es ist noch nicht völlig aufgeklärt, welche Veränderungen der Syphilissera ihr eigentümliches Verhalten bei der Wassermannschen Probe und den Flockungsreaktionen bedingen. Die eine Ansicht geht dahin, daß gewisse Globuline im Luesserum in vermehrten Mengen enthalten sind oder derartige Veränderungen erfahren haben, daß sie mit Lipoiden intensiver reagieren. Für diese Anschauung ist anzuführen, daß die Globuline luetischer Sera im Vergleich zu normalen leichter durch Wasser fällbar sind (Klausinger[533] ††) — eine Eigenschaft, die übrigens nicht allein den Syphilisseren zukommt — und daß auch verschiedene andere Mittel die Luesglobuline leichter fällen (Sachs & Altmann). Nach quantitativen Bestimmungen von Noguchi[534] sind die Globulinmengen im Syphilisserum der Norm gegenüber erhöht. Ein Verständnis dieser Veränderungen ergibt sich vielleicht aus der Berücksichtigung jener Variationen des Serumeiweißes, die bei Immunisierungen und Infektionskrankheiten gefunden worden sind (Moll[535], Langstein & Meyer[536] u. a.).

---

*) Ueber die direkte Beobachtung von Fällungen bei der W. R. s. Jacobsthal[527]); über die Fällung von Lipoidsuspensionen im allgemeinen und die Bindung durch Eiweiß s. Koch[527a]); Mayer & Terroine[527b]); Porges & Neubauer[527c]); Handowsky[527d]); Liebermann[527e]); Mansfeld[527f]), Rona & Michaelis[527g]).

**) l. c. 520 und bei Sachs & Altmann, Angaben über die quantitativen Verhältnisse und den Einfluß von Säuren und Basen auf den Reaktionsverlauf.

***) Vgl. Elias, Neubauer, Porges und Salomon; Hermann & Perutz[528]), (Mischungen von glycocholsaurem Natron und Cholesterin, Lit.), Teruuchi & Toyoda[528a]).

†) Durch Aetherextraktion wird das Fällungsvermögen der Sera nach Pick & Pribram, aufgehoben, während bei der Wassermannschen Reaktion die extrahierten Sera sich, wie erwähnt, so verhalten, daß sie auch ohne Zusatz von Lipoiden Komplement binden (s. Satta & Donati)[530]).

††) Nach einer neuen Mitteilung von Klausner ist diese Fällung vom Lipoidgehalt der Sera abhängig.

Einer zweiten Anschauung zufolge würden die Veränderungen des Syphilisserums auf der Anwesenheit von spezifischen Antikörpern gegen Syphiliserreger oder deren Lipoidverbindungen beruhen (vgl. CITRON[537]), die außer ihrer spezifischen Affinität auch noch ein Bindungsvermögen für Lipoide besäßen. Untersuchungen über die Filtration der wirksamen Stoffe (MUTERMILCH[538]) sprechen eher gegen diese Hypothese. Die Supposition, daß die Träger der WASSERMANNschen Reaktion Antikörper gegen Organlipoide seien, die bei der Degeneration der Gewebe frei werden (WEIL & BRAUN[539]), ist durchaus hypothetisch.

Eine andere Gruppe von Serumreaktionen ist der WASSERMANNschen Reaktion insofern anzureihen, als hier möglicherweise ähnliche Einwirkungen auf lipoide Stoffe in Frage kommen. Es sind die von ASCOLI[540] zum Teil gemeinschaftlich mit IZAR beschriebenen, als Meiostagminreaktionen bezeichneten Phänomene. Bei dieser Methode werden verschiedenartige alkoholische Extrakte mit Serum zusammengebracht und eintretende Veränderungen der Oberflächenspannung mit dem TRAUBEschen Stalagmometer beobachtet*).

Die Natur dieser Prozesse und der reagierenden Stoffe ist noch nicht aufgeklärt; bei einem Teile derselben dürfte es sich nach den von ASCOLI & IZAR mitgeteilten Versuchen um gegenseitige Einwirkungen von Antikörpern und Antigenen handeln (MICHELI & CATTORETTI[542], BERTOLINI[543], FAGIUOLI[544], IZAR[545]). In dem anscheinend wichtigsten Falle aber, bei der zur Diagnose bösartiger Geschwülste angegebenen Probe (vgl. IZAR[546]), findet die Reaktion auch statt, wenn menschliche Tumorsera mit alkoholischen Extrakten normaler Organe (Pankreas) zusammengebracht werden (MICHELI & CATTORETTI[547]); sie ist also in dieser Beziehung der WASSERMANNschen Reaktion analog. Die Reaktion ist nicht streng auf die Sera Tumorkranker beschränkt (MICHELI & CATTORETTI[548]).

Eine andere von FREUND & KAMINER[549] angegebene Reaktion beruht nach der Mitteilung dieser Autoren auf dem Vorhandensein einer Tumorzellen zerstörenden ätherlöslichen Substanz, die im normalen Blutserum vorhanden ist und durch Bestandteile des Serums von Carcinomkranken in ihrer Wirkung gehemmt wird.

Ueber Reaktionen von Lipoiden des Harnes, besonders bei Tuberkulose s. CITRON & KLINKERT[550], über Lipoidreaktionen mit Harn bei Syphilis CAMPANNA, ETIENNE[551].

Ueber eine Fällungsmethode zur Schätzung von Lipoiden im Serum s. HERMANN & NEUMANN[552], über Hemmung der Sublimathämolyse durch Serum KENTZLER[553], über Hemmung der Alkoholhämolyse durch Syphilisserum SCHULTZ[553a].

III. Untersuchungen über den Anteil der Lipoide an verschiedenartigen Immunreaktionen.

Hemmungen der Agglutination von Blutkörperchen durch lipoide Substanzen beobachteten LAZAR[554] und DAUTWITZ & LANDSTEINER[555]; ein wesentlicher Anteil der Blutlipoide an der Bindung normaler Agglutinine ist nicht anzunehmen, da Blutstromata auch nach Entfernung eines großen Teils der Lipoide noch beträchtliches Absorptionsvermögen besitzen[556]. Ueber eine agglutininhemmende Wirkung alkohollöslicher Serumbestandteile s. SZILY[557].

Lipoide mit Hämagglutininwirkung beschrieb ISCOVESCO[558] (vgl. LIEBERMANN, HAUSMANN).

Den Einfluß ätherlöslicher Stoffe auf die Präzipitinreaktion und die spezifische Komplementbindung untersuchten PICK & PRIBRAM[559]. Sie fanden, daß die Fähigkeit, mit homologem Präzipitin Niederschläge zu geben, bei verschiedenen Blutseren ungleich beeinflußt wird. Mit Aether behandeltes Rinderserum reagiert mit Präzipitin stärker als natives; ein Zusatz der Lipoide zum

*) Ueber den Einfluß verschiedener Lipoide auf die Oberflächenspannung siehe ISCOVESCO[541]).

Serum schwächt die Präzipitinwirkung ab. Aehnlich liegen die Verhältnisse bei der Komplementbindung. Im Gegensatz dazu verlieren Hunde- und Menschenserum durch Aetherbehandlung an Reaktionsfähigkeit gegen Präzipitin; auf die Fällung von Pferdeserum hat die Aetherbehandlung keinen Einfluß.

Als indifferente Emulsion benutzte Uhlenhuth[560] Suspensionen von Oel in Gummilösung um deren Ausflockung unter dem Einfluß von Seren mit Gummi vorbehandelter Tiere zu beobachten. Neufeld & Haendel[561] fanden, daß Milchkügelchen und in Eiweißlösungen suspendierte Oeltropfen von Leukocyten aufgenommen werden, wenn man den Emulsionen Serum mit Milch, bzw. dem betreffenden Eiweiß behandelter Tiere zusetzt. Auch bei dieser Erscheinung ist das Fett nur in indirekter Weise an dem Vorgange beteiligt.

Auf die Phagocytose von Bakterien haben nach Versuchen von Müller[562] die Bakterienlipoide keinen Einfluß.

Fördernde Wirkungen von Cholesterin auf den Vorgang der Phagocytose beschrieb Walbum[563].

Die Rolle der Lipoide bei der antifermentativen Wirkung des Serums wird verschieden beurteilt. Pick & Pribram[564], Schwarz[565], vgl. Yamanouchi[566], Rondoni[567], Carpi[568], Bauer[569] kamen zu dem Ergebnis, daß die Antitrypsine nicht als Antikörper zu betrachten seien, sondern die antitryptische Wirkung Lipoiden bzw. Lipoideiweißverbindungen zukomme, da der die Trypsinverdauung hemmende Stoff nach Behandlung des Serums mit Aether verloren geht und durch Zusatz der ausgezogenen Lipoide wieder hergestellt werden kann (cf. Kämmerer[570]). Die antitryptische Wirkung der Lipoide wird nach Schwarz durch Erwärmen in eiweißhaltiger Lösung verstärkt.

Abweichende Resultate wurden von K. Meyer[571], Kawashima[572], Cobliner[573], Döblin[574] mitgeteilt. So fand Cobliner nach Behandlung von Serum mit fettlösenden Flüssigkeiten keine Verminderung der Trypsinwirkung und keine hemmende Wirkung der Extrakte. Die Aenderungen des Antifermentgehaltes, die nach Darreichung von Pankreaspräparaten beobachtet wurden, können aber wegen ihres raschen Verlaufs wohl kein Argument dafür bilden, das Antitrypsin als einen durch Immunisierung mit körpereigenem Trypsin entstandenen Antikörper zu betrachten (cf. K. Meyer).

Literatur über die Förderung und Hemmung fermentativer Vorgänge durch Lipoide bei Bang[575], vgl. Terroine[576], Küttner[577], Buchner[578], Satta & Fasiani[579], Schwarz[580], Neumann[581], Cobliner[582], Starkenstein[583], Lapidus[584], Sieber[585], Palladin[586], Centanni[587]. Minami[587a].

Ueber die Beeinflussung der Lipasewirkung durch Serum, Lipoide und hämolytische Stoffe und die Lipasewirkung des Serums selbst s. Henriot, Arthus, Doyon & Morel (vgl. Connstein[588], Müller[589], Rona & Michaelis[590], Rosenheim & Shaw-Makenzie[591], Eisner[592], Terroine[593], Abderhalden & Rona[594]), über den Einfluß von Toxinen auf die Lipolyse Barlocco, Pesci[595].

Die Einwirkung von autolytischem Ferment auf peptidähnliche Verbindungen von Fettsäuren mit Aminosäuren untersuchte Bondi[596].

IV. Untersuchungen über die Antigenwirkung von Lipoiden*.

Die Ansicht, daß Lipoide Immunisierungsvorgänge anzuregen vermögen, haben zuerst Bang & Forssman[598] ausgesprochen, als sie bei Kaninchen nach Einspritzung ätherischer Blutkörperchenextrakte spezifische Hämolysine entstehen sahen. Die Tatsache selbst wurde später auch von Landsteiner & Dautwitz[599] und Takaki[600] beobachtet; über ihre Deutung sind die Anschauungen geteilt, wenn auch die Aetherlöslichkeit jedenfalls dafür spricht, daß die immunisierende Substanz — das Lysinogen — in den Blutzellen mit Lipoiden in Verbindung steht.

Bei einer genauen Untersuchung der immunisierenden Extrakte durch Bang & Forssman zeigte es sich, daß das Lysinogen nur infolge der Beimengung anderer Stoffe in Aether löslich ist, diese Eigenschaft aber nach der Reinigung mit Aceton einbüßt.

Nach einer solchen Umfällung fanden Bang & Forssman, daß die Substanz noch in kochendem (nicht in kaltem) Benzol lös-

*) Zusammenfassendes Referat: Landsteiner[597]); cf. Bang[597a]).

lich ist und sahen dieses Verhalten als einen Beweis für die lipoide Beschaffenheit des Stoffes an. Der Schluß ist darum nicht bindend (EHRLICH & SACHS[601], SACHS[602, 599]), weil es möglich wäre, daß das Lysinogen in Form einer feinen Suspension oder als kolloide Lösung vom Benzol aufgenommen wird, oder daß auch diese übrigens geringe Löslichkeit ebenso durch Verunreinigungen bedingt wird, wie die primäre Löslichkeit in Aether, wobei zu berücksichtigen ist, daß schon sehr geringe Mengen von Lysinogen mit Hilfe der Hämolysinbildung nachgewiesen werden können (FRIEDBERGER & DORNER).

TAKAKI nahm eine chemische Untersuchung des möglichst gereinigten Lysinogens vor und fand, daß es Eisen, Phosphor und Schwefel enthält, die Reaktion von MOLISCH, aber keine Eiweißreaktionen gibt und bei der Behandlung mit Säuren reduzierende Substanzen nicht abspalten läßt. Die Elementaranalyse des untersuchten Produktes schien auf das Vorhandensein von Phosphatiden oder Sulphatiden hinzuweisen, doch ließ sich nicht feststellen, ob das Lysinogen wirklich die Hauptmasse des Materials ausmachte oder ob andere Substanzen in überwiegender Menge darin vorhanden waren.

Aehnliche Schwierigkeiten wie in dem von BANG & FORSSMAN untersuchten Falle ergeben sich auch sonst bei der Beurteilung der Antigenwirkung von Lipoiden aus der Beeinflussung der Löslichkeit vieler Substanzen durch Lipoidbeimengungen und der großen Empfindlichkeit des Immunisierungsvorganges.

Die Löslichkeitsbeeinflussung durch Lipoide tritt in dem ziemlich eingehend untersuchten Beispiele des Cobralecithides besonders deutlich hervor (s. S. 1276). Die bei der Darstellung dieses Stoffes primär stattfindende Bildung einer in Chloroform und anderen organischen Solventien löslichen, als Antigen wirkenden Adsorptionsverbindung des Cobralysins mit Lipoiden wird durch Untersuchungen über analoge Kombinationen anderer Kolloide verständlich gemacht. So erhielten LANDSTEINER & JAGIC[603] durch Vereinigung von Eisenhydroxyd mit Lecithin ein Produkt, das sich in Chloroform mit brauner Farbe löst und durch Aether fällbar ist. Aehnlich sind die Beobachtungen von REISS[604], MICHAELIS & RONA[605] über die durch Lecithin und Mastix bewirkte Löslichkeit von Fermenten und Albumosen in organischen Flüssigkeiten.

An nicht kolloiden Stoffen sind Erscheinungen dieser Art, z. B. das Uebergehen von Zucker, organischen und anorganischen Salzen, in Lecithin enthaltenden Aether öfters beschrieben worden (OVERTON[606], BING[607], s. FRAENKEL[608]). Schon aus diesen Erfahrungen, abgesehen von dem Umstand, daß auch manche Proteine und Proteinderivate von Alkohol aufgenommen werden, ergibt es sich, daß die mehrmals beobachtete Löslichkeit von Antigenen in Alkohol für deren lipoide Beschaffenheit nicht ohne weiteres beweisend ist. Angaben dieser Art liegen über präzipitable und agglutinable Bestandteile von Bakterien*) vor (NICOLLE[610], LEVADITI & MUTERMILCH[611], PICK[612]). Nach Injektion mit 85-proz. Alkohol hergestellter Bakterienextrakte erhielten LEVADITI & MUTERMILCH Agglutinine, Lysine, Tropine, Schutzstoffe und komplementbindende Antikörper. PRAUSNITZ[613] kam zu ab-

*) Liter. über bakterielle, in organischen Solventien lösliche Giftsubstanzen bei PICK[609]). Ueber die Beobachtungen BURCKHARDTS am Staphylotoxin s. S. 1279, über Meiostagminreaktionen S. 1283.

weichenden Ergebnissen, wie er annimmt, weil die alkoholische Lösung durch Bakterienfilter von suspendierten Partikeln befreit wurde.

Die Wirkung der Injektion mit Lipoiden versetzter Bakterienaufschwemmungen untersuchten Pick & Schwarz[614]. Nach Einspritzung mit Lecithinemulsion vermischter Aufschwemmungen von Typhusbacillen entstanden starke Agglutininsera[615], die ebenso wie gewöhnliche Typhusagglutinine Typhus-Lecithinemulsionen sehr kräftig ausflockten. Wurden statt mit Lecithin mit Organlipoiden kombinierte Bacillen injiziert, so zeigte sich eine gewisse Spezifizität der Wirkung in bezug auf die einzelnen Bakterien-Lipoidaufschwemmungen. Nach Immunisierung mit Pferdeserum-Lipoiden allein entstand ein Serum, das diese Emulsionen ausflockte (vgl. Bordet S. 1270). Die Autoren gelangten zu der Ansicht, daß ihre Immunisierungseffekte möglicherweise durch Lipoid-Eiweißverbindungen bewirkt seien und vermuten, daß bei der Kombination von Antigenen mit Lipoiden Produkte entstehen, die in immunchemischer Beziehung sich wie besondere Individuen verhalten.

In Versuchen von Müller[616] ging bei Anwesenheit längere Zeit aufbewahrter Lecithinpräparate Typhusantigen in Chloroform über. Der Autor hält es für wahrscheinlicher, daß das Lipoid eine Zerstörung des Antigens durch Chloroform verhindert[617], als daß es die Löslichkeit direkt beeinflußt. Eine Erhöhung der Agglutininavidität von Typhusbacillen trat durch Lecithinzusätze nicht ein.

Untersuchungen über das Eintreten von Anaphylaxie nach Injektion roher Oele und Fette stammen von Uhlenhuth & Haendel[618]. Sie erhielten anaphylaktische Reaktionen, wenn sie nach einer Vorbehandlung mit Oel die Probeinjektion mit dem Eiweiß der betreffenden Pflanzenart vornahmen, aber nicht bei Einspritzung der Oele selbst. Aehnlich verhalten sich tierische Fette. Aus diesen Resultaten ist zu entnehmen, daß die Immunisierung nicht durch die Fette, sondern durch das in denselben enthaltene Eiweiß bewirkt wurde. Demgegenüber erscheinen die von Bogomolez[619] mit Dotter ausgeführten Versuche für die angenommene anaphylaktisierende Eigenschaft von Lipoidgruppen einer Lipoideiweißverbindung nicht beweisend.

Pick & Yamanouchi[620] deuten ihre Ergebnisse an alkoholischen Extrakten von Blutseren dahin, daß Eiweißfettverbindungen für die Entstehung des anaphylaktischen Zustandes in Betracht kommen. Gay & Adler[621] hatten mit gereinigten Aetherextrakten von Pferdeserum negative Resultate.

Ueber die Alkohollöslichkeit des lokale Ueberempfindlichkeit hervorrufenden Bestandteiles von Trichophyten s. Truffi[622], über anaphylaktische Reaktionen mit Lipoiden aus säurefesten Bakterien Much.

Bemerkenswerte Verhältnisse zeigen eine Anzahl von Komplementbindungsreaktionen, insofern hier Alkoholextrakte als spezifisches Antigen für die Proben verwendet werden können. So gibt nach den Angaben von Nishiura[623] und Babes[624] Lepraserum neben der — der Wassermannschen analogen — unspezifischen Reaktion mit Lipoiden, z. B. mit alkoholischem Herzextrakt auch spezifische Komplementbindung mit Lepraextrakten, und zwar mit ätherischen Auszügen aus Lepragewebe oder aus verschiedenen Arten säurefester Bacillen. Aehnliche Resultate, nämlich spezifische Komplementbindung mit alkoholischen Extrakten der Parasiten hatten Citron & Klinkert[625] und Kleinschmidt[626] bei Tuberkuloseseren, Parvu[627],

Graetz[628], Yoshimoto[629], K. Meyer[630], Israel[631] bei Wurmkrankheiten, Korschun & Leibfreid[632] bei Recurrens, und Much[633] und seine Mitarbeiter erhielten Komplementbindungsreaktionen mit Lipoiden aus Tuberkelbacillen und anderen säurefesten Bakterien auch bei Tieren, die mit diesen Präparaten immunisiert worden waren.

Meyer glaubte die von ihm untersuchten lecithinartigen, in Alkohol, Aether und Benzol löslichen, durch Aceton fällbaren Substanz aus Würmern als lipoides Antigen ansehen zu können, da das Produkt keine Eiweißreaktionen gab, gegen Trypsin und Pepsin fest war, und weil wäßrige, das Antigen enthaltende Extrakte durch Behandeln mit Aether unwirksam wurden. Eine befriedigende Erklärung der in diesem Falle bestehenden Verhältnisse ist noch nicht zu geben, da die von Meyer isolierten Lipoide, wie seine letzten Versuche zeigen, nicht die Bildung von Antikörpern bewirken, während sie andererseits in hohem Grade und anscheinend spezifisch komplementbindend wirken.

Die bisher vorliegenden Versuche einer Immunisierung mit Lipoidsubstanzen, deren chemische Beschaffenheit annähernd bekannt ist, haben keine sicher positiven Ergebnisse gehabt. Hierher gehören die erfolglosen Immunisierungsversuche von Wassermann & Citron[634], Bruck[635], Seligmann & Pinkus[636], v. Dungern & Coca[637], Uhlenhuth[638] mit Oel und Lecithin (vgl. Dohi[639]), Schatiloff & Isabolinsky[640] (vgl. Fukuhara[641], Calcaterra[642], Teruuchi & Toyoda[643], Rosenberg[643a]).

Im Gegensatz zur Annahme von Metalnikoff[644] sahen Abderhalden & Kapfberg[645] nach parenteraler Darreichung von Fetten keine Lipase im Serum auftreten.

Für die Annahme einer Antigenwirkung von Lipoiden führen Much, Kleinschmidt[646], Hoessli[647], Wiels[648], Deilmann[649] Untersuchungen über Komplementbindungsreaktionen des Serums mit Nastin und Chaulmoograöl behandelter Menschen an. Der mit Rücksicht auf die Resultate von Uhlenhuth & Haendel (s. S. 1286) notwendige Nachweis der völligen chemischen Reinheit der verwendeten Fette ist aber in diesen Fällen wohl nicht mit genügender Sicherheit erbracht.

Vorläufig unaufgeklärt sind die Mitteilungen von Frouin[650] (Einspritzung von Acetonextrakten aus Eigelb — Hämolysinbildung), K. Collins[651] (Injektion von Lecithin — Bildung von Bakterienagglutininen), Meyer & Schäffer[652] (Injektion von Fettsäuren, Seifen, Fettsäureestern — Entstehung von Präzipitinen). Möglicherweise ist an Nebenwirkungen spezifischer Agglutinine bzw. an eine Vermehrung normaler Antikörper, wie sie durch sehr verschiedenartige Substanzen bewirkt werden konnte, zu denken (K. Collins).

Ueber den Lipoidgehalt von Immunseren s. Hahn[653], Takaki (l. c.).

Literatur.

1. [1a]) Wandl. d. Pathol., Wien, Perles, 1905. [1b]) Vierteljahrsschr. d. naturf. Gesellsch. Zürich, **53**, 408, 1908; Schweiz. Korresp., 1904, Nr. 3; Zeitschr. f. Immunitätsf., **1**, 193, 1909; Centralbl. f. Bakt., Ref., **34**, 1903, **36**, 1905. [1c]) Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsf., **2**, 1136. [1d]) Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 47; Zeitschr. f. Kolloidchem., **3**, 221. [1e]) Med.-naturw. Arch., **1**, 267, 345. [1f]) Arch. intern. de Physiol., **7**, 1908. [1g]) Handb. von Koranyi-Richter, **2**. [1h]) Kolloidchem. Beitr., **2**, H. 1, 2.
2. [2a]) Wien. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 29. [2b]) Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., **1**, 1909. [2c]) Zeitschr. f. Immunitätsf., **5**, 697, 1910.
3. [3a]) Kapillarchem., Leipzig 1909, S. 332, 401. [3b]) Grundr. d. Kolloidchem., Dresden 1911, S 261. [3c]) Allg. Chem. d. Koll., Leipzig 1907, S. 12.
4. Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsf., **1**, 530 u. 534.
5. Handb. biochem. Arbeitsmethod., **3**, 165.

5a. Grundr., 1911, S. 276 ff.

6. Zeitschr. Chem. d. Koll., **8**, 123, 1911.
7. Immunochem., Leipzig 1907, S. 16.
8. Grundr. d. Kolloidchem., 1909, S. 189; s. Herzog, Zeitschr. Chem. d. Koll., **3**, 83.

9. Grundr., 1909, S. 178.
10. Journ. of exper. Med., 8, 547, 1906.
11. Immunochem., S. 17.
12. Proc. roy. Soc., **63**, 420, 1898. Brit. med. Journ., 1898, II, 1120. cf. BRODIE, Journ. Pathol., 1897, S. 460. REID, Journ. Physiol., **27**, 161.
13. Zeitschr. f. physik. Chem., **52**, 569, 1905. Proc. roy. Soc., **76**, 179, 1905. s. MARTIN, Journ. Physiol., **20**, 364, 1896.
14. Proc. roy. Soc., **77**, 311, 1906.
15. [15a]) Soc. Biol., **67**, 814, **65**, 355, 444; C. r., **147**, 649, 1908. [15b]) Soc. Biol., **67**, 809. [15c]) Dialyse etc., Leipzig, Barth, 1908. [15d]) Soc. Biol., 1904. [15e]) Zeitschr. f. Chem. d. Koll., **3**, 134, 1908. [15f]) Les ultramicroscopes, Paris 1906. [15g]) C. r., **139**, 1221, 1904. [15h]) Amer. Journ. Phys., **20**, 127, 1907. [15i]) Erg. d. Phys., **7**, 155 (1908). [15k]) Erg. d. Phys., **9**, 433. [15l]) Ann. Past., **22**.
16. Berl. klin. Wochenschr., 1904, S. 1028; 1905, S. 1368.
17. Behrings Beitr., 1904.
18. Zeitschr. f. physik. Chem., **60**, 257, 1907. Biochem. Zeitschr., **6**, 379, 1907. s. WOLFG. OSTWALD, Grundr., S. 152. [18a]) Zeitschr. f. Chem. d. Koll., **8**, 80, 1911. [18b]) Ann. Past., **25**, 145, 1911.
19. s. OSTWALD, Grundr., S. 152.
20. [20a]) WOLFG. OSTWALD, Grund., S. 229 ff. [20b]) FREUNDLICH, Kapillarchem., S. 232, 339, 405. [20c]) HÖBER, Physik. Chem. der Zell. und Gew., Leipzig, Engelmann, 1906, S. 210. [20d]) Allg. Chem. d. Koll., S. 36 ff.
21. BILLITZER, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien, math.-nat. Kl., **113**, Abt. IIa, Okt. 1904 u. Zeitschr. f. physik. Chem.; vgl. HOEBER, Physik. Chem. d. Zell. u. Gew., S. 212. LANDSTEINER & JAGIC, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 27.
22. Journ. of Phys., **24**, 288, 1899. cf. ISCOVESCO, Soc. Biol., 1906.
23. Hofmeisters Beiträge, **7**, 531, 1906; vgl. PAULI & HANDOVSKY, Biochem. Zeitschr., **18**, 340, 356, 1904. MICHAELIS, Biochem. Zeitschr., **16**, **19**, 181, 1909. MICHAELIS & MOSTYNSKI, Biochem. Zeitschr., **24**, 79, 1910. ISCOVESCO, Soc. Biol., 1906.
24. COEHN, Zeitschr. Elektroch., **10**, 677, 1904. ROEMER, Berl. klin. Wochenschr., 1904, S. 209. BILTZ, MUCH & SIEBERT, Behrings Beitr., H. 10, Zeitschr. f. diät. u. physik. Ther., 1905, 19. FIELD & TEAGUE, Journ. exper. Med., **9**, 86, 222, 254, 1907. BECHHOLD, Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 1921. [24a]) Biochem. Zeitschr., **16**, **17**, **19**.
25. 25. Kongr. f. inn. Med., Wien; Wien. med. Wochenschr., 1908, Nr. 18. Aehnliche Versuchsanordnungen bei HENRI, MICHAELIS.
26. Zeitschr. Hyg., **69**, 513, 1911.
27. Vgl. HÖBER, Phys. Chem.d. Zell. u. Gew., S. 208, 239 ff. WOLFG. OSTWALD, Grundr., S. 97. MÜLLER, Allg. Chem. d. Koll., S. 46, 186.
28. Zeitschr. Immunitätsf., **10**, 68, 1911.
29. Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsf., **1**, 483 ff. [29a]) Ebd., **2**, 75 ff.
29b. Ebd., S. 75, Arch. Hyg., **67**, 114.
30. Amer. Journ. of Physiol., **14**, 1905.
31. Hofmeisters Beitr., **1**, 465.
32. Ann. Past., **22**.
33. Hofmeisters Beitr., **1**, 465, s. NICOLLE & JOUAN, Ann. Past., **24**, 928.
34. Centralbl. f. Bakt., **40**, 143.
35. C. r., **147**, Soc. Biol., **65**, 592, 1908, s. ZUNZ, Arch. intern. de Physiol., **8**, 227
36. Immunochem., S. 24, Lubarsch-Ostertag, Ergebn., **7**, S. 486 ff., 506.
37. Zeitschr. f. Hyg., **62**.
38. Centralbl. Bakt., **46**, 441, 1908, vgl. ZANGGER, Vierteljahrsschr. Zürich, **53**, 419. GOKUN, Zeitschr. Chem. d. Koll., **3**, 84 1908.
39. Zeitschr. f. physik. Chem., **57**, 385, 1906 (Lit.). S. ebd., **59**, 284, 1907. Zeitschr. Kolloidchem., **1**, 321. Lit. Zeitschr. f. physik. Chem., **66**, 307.
40. Behrings Beitr., H. 10. [40a]) Zeitschr. f. Elektrochem., 1904, Nr. 51.
41. Centralbl. f. Bakt., **40**, 265, 1905.
42. Allg. Chem. d. Koll., s. ZANGGER, Erg. d. Physiol., **7**, 152.
43. Zeitschr. physiol. Chem., **50**, 174, 1906, **68**, 381, 1910. Wien. Akad., **113**, 1904, **114**, 1905, **115**, 1906.
44. Grundr., S. 422, 433..
45. Zeitschr. physik. Chem., **44**; Wien. Akad., **113**, 1904.
46. Biochem. Zeitschr., **15**, 196, 1908, **25**, 359, 1910; vgl. ebd., **2**, **3**, **5**, **10**, **12**; Med. Klin., 1909, Nr. 13. MICHAELIS, Zeitschr. f. Elektrochem., **14**, 353, 1908. Handb. von KORANYI-RICHTER II, Dynamik der Oberflächen, Dresden 1909; Zeitschr. f. Chem. u. Ind. d. Koll., **4**, 18, 1909. LANDSTEINER, ebd., **3**, H. 5.

46[a]. DAUWE, Hofmeisters Beitr., **6**. MICHAELIS, Biochem. Zeitschr., 1907, 1908. PORTER, ebd., **25**, 1910. BAYLISS, Zeitschr. Kolloidchem., **3**, 224.
47. Lubarsch-Ostertag, Ergebn., **7**, 515.
48. Biochem. Zeitschr., **23**, 27, 1909.
49. Ann. Pasteur, **3**, 273, 1889. [49a]) Zit. nach JACQUÉ & ZUNZ, Arch. de Physiol., **8**, 228, 229, 1909. [49b]) Handb. der Techn. und Method. der Immunitätsf., **1**, 508—521.
50. l. c. 24.
51. Centralbl. f. Bakt., **41**, 108, 1906.
52. l. c. Zeitschr. f. physik. Chem., **60**, 257, 1907; vgl. BELONOWSKY, Biochem. Zeitschr., **5**, 65, 1907.
53. Biochem. Zeitschr., **15**, 33, 1908.
54. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **33**, 84, 377, 1910, vgl. Zeitschr. Immunitätsf., **11**, 574, 492.
55. Journ. exp. Med., **13**, 27, 1911; s. WOLFF, Zeitschr. Immunitätsf., **11**, 154, 1911.
56. Zeitschr. Immunitätsf., **6**, 608, 1910.
57. Bull. Soc. roy. d. Sc. méd. et nat., Bruxelles, **66**, 212, 1908; **67**, 127 u. Nr. 8, 1909; Arch. intern. de Physiol., **8**, 227, 1909 (Lit.); Arch. di Fisiol., **7**, 137, 1909; Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belgique, 29. Okt. 1910.
58. l. c. 54.
59. l. c. 51.
60. Ann. Pasteur, **18**, 694ff., 1904; Arch. int. de Phys., **7**, 41, 1908; [60a]) Presse méd., 1908, p. 301, CERNOVODEANU & HENRI, Soc. Biol., 1905. [60b]) Zeitschr. Hyg., **69**.
61. Zeitschr. Immunitätsf., **1**, 439, 1909.
62. Brit. med. Journ., 1904, Nr. 2280, p. 565; Lancet, 1904, **2**, 409.
63. Immunochem., S. 15.
64. Zeitschr. Immunitätsf., **10**, 68, 1911.
65. l. c. Zeitschr. physik. Chem., **60**, 298.
66. Münch. med. Wochenschr., 1900, 677.
67. Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 20; Berl. klin. Wochenschr., 1902, 297, 335.
68. Arch. f. Hyg., **44**, 1, 1902.
69. Centralbl. Bakt., **34**, 692, 1903.
70. Arch. Ophthal., **60**, 239, 1905.
71. Arch. Augenheilk., **54**, 13, 1906.
72. Lancet, 1903, **2**, 446; Brit. med. Journ., 1904, 574. — Vgl. FORSSMAN, Biochem. Zeitschr., **15**, 19, 1908.
73. Verein Lotos, 1902, 3.
74. Zeitschr. Hyg., **42**, 308, 1903.
75. Centralbl. Bakt., **31**, 469, 1902.
76. Centralbl. Bakt., **42**, 353, 1906.
77. Soc. Biol., **64**, 1041, 1908.
78. Arch. Hyg., **10**, **17**.
79. Journ. med. Res., **12**, 205, 1904.
80. Biochem. Zeitschr., **6**, 327, 1907.
81. Ref. Centralbl. Bakt., **49**, 98, 1911.
82. Sitz. d. fr. Ver. f. Mikrob., 1906.
83. Journ. Pathol. and Bact., **13**. 232, 1909.
84. Münch. med. Wochenschr., 1900, Nr. 20, Berl. klin. Wochenschr., 1902, Nr. 14.
85. Zeitschr. Hyg., **69**, 520, 1911.
86. Soc. Biol., **67**, 654.
86[a]. Soc. Biol., **69**, 430, 1910.
87. l. c. 99.
88. Berl. klin. Wochenschr., 1907, 1013; vgl. HAILER, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **29**, 277, 1908.
89. Centralbl. Bakt., **46**, 433, 1908.
90. l. c. 88).
91. Zeitschr. Immunitätsf., **5**.
92. Zeitschr. Immunitätsf., **8**, 168, 1910.
93. Zeitschr. Immunitätsf., **6**, 562, **7**, 686, 1910.
94. Zeitschr. Immunitätsf., **11**, 143, 1911.
95. Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 44; cf. HESSBERG, Biochem. Zeitschr., **20**, 360, 1909.
96. Biochem. Zeitschr., **28**, 374, 1910. cf. GUGGENHEIMER, Münch. med. Wochenschrift, 1911, Nr. 26.
97. Zeitschr. Hyg., **67**, 333, 1910.
98. Zeitschr. f. Immunitätsf., **11**, 725, 1911.

99. Wien. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 3; Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 27; Oppenheimers Handb. d. Biochem., **2**, 396, 444. Vgl. Siegfried, Arch. intern. de pharm., **9**, 225, 1901. [99a]) Arch. f. Hyg., **63**, 237, 1907 und Centralbl. f. Bakt., Ref., **42**, 820, 1909.
100. C. r. Acad. d. Sc., **138**, 926, 1904; Ann. Pasteur, **18**, 678, 1904; Arch. intern. de Physiol., **7**, 1908, vgl. Friedberger & Kumagai, Zeitschr. Immunitätsf., **13**, 127, 1912. K. Meyer, Arch. Hyg., **65**. Ascoli, Soc. Biol., **64**; Zeitschr. Kolloidchem., **5**.
101. Soc. Biol., **56**, **57**, 1904.
102. l. c.
103. Arch. f. Hyg., **65**, 292, 1908.
104. Mitteil. a. d. Grenzgeb., **8**, 188, 1901.
105. l. c. 24. [105a]) Soc. Biol., **61**, 112, 1906. Soc. Biol., **56**, **57**. [105b]) Centralbl. f. Bakt., **40**, 193, 1905.
106. Meddel. fr. Vetenskapsakademien, Nobelinstitut, **1**, Nr. 10; Commun. de l'Inst. sérothér. de l'Etat Danois, **2**, 1908; Biochem. Zeitschr., **2**, 161, 1908. [106a]) Inaug.-Diss., Zürich 1907, Berlin, R. Schötz. [106b]) Zeitschr. f. physik. Chem., **44**, 33, 1903. [106c]) Soc. Biol., **59**, 664, 1905. [106d]) Soc. Biol., **58**, 1905. [106e]) Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 35.
107. Zeitschr. f. Immunitätsf., **2**, 436, 1909; cf. Rondoni, Zeitschr. f. Immunitätsf., **9**, 191, 1911.
108. Berl. klin. Wochenschr., 1908, 348.
108a. Zeitschr. f. Immunitätsf., 1912.
109. Ann. Pasteur, 1900, 267; 1903, 161.
110. Vgl. van Bemmelen, zit. bei Landsteiner & Jagic; Biltz, Zeitschr. f. physik. Chem., **48**, 1905; Ber. d. deutsch. chem. Ges., **38**, 2963, 1905.
111. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 18; 1904, Nr. 27; vgl. Centralbl. f. Bakt., **39**, 83.
112. Zeitschr. f. physik. Chem., **48**, 1904; Nachr. d. kgl. Ges. d. Wiss., Göttingen 1904, H. 2.
113. Centralbl. f. Bakt., **34**, 428; Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, 1904; Centralbl. f. Bakt., **36**, 161, 1905.
114. Journ. Hyg., **5**, 113, 1905.
115. Zeitschr. f. Hyg., **40**, 203, 1902
116. Zeitschr. f. anorgan. Chem., **23**, 111, 1900; vgl. Freundlich, Zeitschr. f. Chem. u. Ind. d. Koll., **1**, 321, 1907.
117. l. c. Zeitschr. f. physik Chem., **48**; Ber. d. deutsch. chem. Ges., **38**, 2963, 1905.
118. Zeitschr. f. Farb- u. Textilchem., **2**, H. 13, 1903.
119. s. dagegen Zeitschr. Chem. d. Koll., **9**, 164, 1911.
120. Bioch. Zeitschr., **23**, 27, Mediz.-naturw. Arch., **1**.
121. Zeitschr. f. Hyg., **40**, 154, 1902.
122. Zeitschr. f. physik. Chem., **46**, 403, 1903; Immunochem., S. 93; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **20**, 10, 1904; Lubarsch-Ostertag, Ergebn., **7**, S. 510.
123. Immunochem., S. 97.
125. l. c. 122.
126. Centralbl. Bakt., **36**, 671, 1904.
127. Arch. f. Hyg., **64**, 62.; vgl. Landsteiner & Reich, Centralbl. Bakt., **39**, 712.
128. l. c. 126.
129. Centralbl. f. Bakt., **39**, 83, 1905. s. Friedemann, Zeitschr. klin. Med., **55**; Michaelis, Berlin, Bornträger, 1905.
130. l. c. Journ. of Hyg., **5**, 113, 1905.
131. l. c. Lubarsch-Ostertag Ergebn., **7**, 516.
132. Diskuss. Bunsengesellsch., 1904, Zeitschr. Elektrochem., **10**, Nr. 35.
133. Zeitschr. Chem. u. Ind. d. Koll., **7**, 113, 1910.
134. Proc. roy. Soc., **82**, 185, 1910.
135. Proc. roy. Soc., **82**, 168, 1910.
136. Arrhenius & Madsen, Zeitschr. physik. Chem., **44**, 7, 1903; Arrhenius, Berl. klin. Wochenschr., 1904, S. 216; Zeitschr. Elektrochem., **10**, Nr. 35, 661, 1904; Madsen, Centralbl. Bakt., **36**, **37**; vgl. Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr., 1904, S. 221; Biltz, Med.-naturw. Archiv, **1**; Michaelis, Biochem. Centralbl., **3**, 1904 u. Monogr., Berlin, Bornträger, 1905.
137. Diskuss. Bunsengesellsch., Zeitschr. Elektrochem., **10**, Nr. 35.
138. Diskuss. Bunsengesellsch., Zeitschr. Elektrochem., **10**, Nr. 35, Nr. 22, 1904.
139. Ber. d. deutsch. chem. Ges., **37**, 3138, 1904.
140. [140a]) Centralbl. Bakt., **36**, **37**; [140b]) Zeitschr. exper. Path. u. Ther., **3**, 1906; [140c]) l. c. Zeitschr. f. physik. Chem., **52**; Proc. roy. Soc., **76**, **77**; [140d]) l. c. 129.

141. l. c. Biochem. Zeitschr., **23**.
142. Ann. Pasteur, **17**, 161, 1903.
143. Biochem. Zeitschr., **23**, 27, 1909, vgl. Med.-naturw. Arch., **1**, 361, MENTZ v. KROGH, Zeitschr. Hyg., **68**, 251, 1911.
144. l. c. Biochem. Zeitschr., **23**, 33, 35.
145. Biochem. Zeitschr., **34**, 495, 1911.
146. Zeitschr. Chem. u. Ind. d. Koll., **7**, 113, 1910 (Lit.); vgl. OSTWALD, Zeitschr. Chem. d. Koll., **9**, 193. [146a]) Zeitschr. Chem. d. Koll., **8**, 2, 1911, vgl. Biochem. Journ., **1**.
147. Zeitschr. physik. Chem., **73**, 399, 1910, vgl. BILTZ.
148. Proc. roy. Soc., **82**, 185, 1910.
149. Zeitschr. Chem. d. Koll., **9**, 135, 1911.
150. Bull. Acad. d. Sc. de Cracovie, Mai 1902.
151. Centralbl. Bakt., **34**, 355, 1903.
152. Zeitschr. exper. Path. u. Ther., **1**.
153. Centralbl. f. Bakt., **34**.
154. Handb. von KORANYI-RICHTER, S. 413ff., Biochem. Zeitschr., **3**, Handb. d. Biochem., **2**, 552.
155. Immunochem., S. 172; Lubarsch-Ostertag Ergebn., **7**, 541; HAMBURGER, Folia haem., **2**, 1905, zit. nach ARRHENIUS; HAMBURGER & ARRHENIUS, Proc. r. Acad. Sc., Amsterdam, 26. Mai 1906, S. 33, zit. nach ARRHENIUS.
156. Univ. of Californ. Public. in Pathol., **2**, 23, 1911.
157. Ann. Pasteur, **14**, 257, 1900.
158. Ann. Pasteur, **16**, 331, 1902.
159. Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 275.
160. Centralbl. Bakt., **37**, 251, 1904; cf. LEVADITI, Ann. Pasteur, **22**, 1905. [160a]) Wien. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 40, Zeitschr. exper. Path., **1**, 98.
161. Zeitschr. Elektrochem., **10**, 783, 1904.
162. l. c. Immunochem., S. 124; Lubarsch-Ostertag Ergebn., **7**, 529; Journ. Hyg., **8**, 1, 1908.
163. Journ. Hyg., **7**, 501, 1907; **9**, 69, 1909.
164. Zeitschr. physik. Chem., **44**, 143, 1903; vgl. HOEBER & GORDON, Hofmeisters Beitr., **5**, 432, 1904. LINDNER & PICTON, Journ. chem. Soc., **67**.
165. l. c.
166. Biochem. Journ. **1**, 175, 1906, cit. nach CRAW, Journ. Hyg., **7**.
167. Journ. Hyg., **5**, 113, 1905; vgl. BILTZ, Ber. d. deutsch. chem. Ges., **38**, 2968, 1905. Einige Literaturangaben bei ZANGGER, Centralbl. Bakt., **36**, 163.
168. Zeitschr. Hyg., **67**, 327, 1910.
169. l. c. Wien, Perles, 1905.
170. Zeitschr. Immunitätsf., **4**, 108, 1909.
171. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 11.
172. Wien. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 3.
173. Zeitschr. physik. Chem., **48**, 385, 1904.
174. l. c. Zeitschr. physik. Chem., **48**, 615, 1904; Ber. d. deutsch. chem. Ges., **37**, 1095, 1904.
175. Arch. Hyg., **55**, 361, 1909.
176. Zeitschr. physik. Chem., **60**, 469, 489, 1907, und **62**, 287, 1908.
177. Journ. inf. Dis., **6**, 361, 1909.
178. Centralbl. Bakt., **40**, 133, 1905.
179. l. c. Centralbl. Bakt., **40**.
180. Wien. klin. Wochenschr., 1911, S. 555.
181. Centralbl. Bakt., **37**, 426, 1904.
182. Centralbl. Bakt., **41**, 466, 1906.
183. l. c. 148.
184. Centralbl. Bakt., **40**, 143, 1905.
185. Ann. Pasteur, **13**, 225, 1899.
186. Centralbl. Bakt., **40**, 133, 1905. [186a]) l. c. Arch. f. Hyg., **55**.
187. l. c. Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 11.
188. l. c. Arch. intern. de Phys., **7**, 1, 89, 1908. Centralbl. Bakt., Ref., **43**.
189. Zeitschr. physik. Chem., **48**, 385, 1904.
190. Centralbl. Bakt., **40**, 146, 1905.
191. Ann. Past., **12**, 417, 1898. [191a]) Zeitschr. f. Kolloidchem., **1**, H. 11.
192. l. c.
193. Journ. chem. Soc., **67**, 63, 1895.
194. Zeitschr. physik. Chem., **33**, 385, 1901.
195. Zeitschr. physik. Chem., **44**.

196. Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 19.
197. l. c.
198. Zeitschr. physik. Chem., **57**, 47, 1906; **60**, 469, 489, 1907; **62**, 287, 1908. Zeitschr. Kolloidchem., **2**, Suppl.-Heft, S. 45. [198a]) Journ. med. Res., **20**, H. 2, 3, 1909.
199. [199a]) Ostwald, Grundr., S. 476; Freundlich, Kapillarchem., S. 345; Müller; Allg. Chem. d. Koll. [199b]) Centralbl. f. Bakt., **30**, 336, 1901; [199c]) Zeitschr. f. Hyg., **36**, 422, 1901.
200. Arch. intern. de Physiol., **7**, 1908; Centralbl. Bakt., Ref., **43**, 401, 1909.
201. Zeitschr. Immunitätsf., **2**, 159, 1909.
202. Zeitschr. Immunitätsf., **8**, 397, 1910, vgl. Oppenheimers Handb. d. Biochem. **2**, 536.
203. Handb. v. Kraus-Levaditi, **1**, 542 ff., u. Schwarz, Biochem. Zeitschr., **17**, 491, 1909.
204. Hyg. Rundsch., 1903, 1261.
205 Arch. f. Hyg., **55**, 361, 1906. cf. Pauli & Flecker, Biochem. Zeitschr., **41**, 461.
206. Zeitschr. Elektrochem., 1904, Nr. 51; Behrings Beitr., l. c.
207. Lubarsch-Ostertag Ergebn., **7**, S. 517.
208. Biochem. Zeitschr., **20**, 329, 1909.
209. Centralbl. Bakt., **39**, 319, 1905, Zeitschr. exper. Path. u. Ther., **1**, 1905.
210. Zeitschr. Immunitätsf., **9**, 136, 1911.
211. Centralbl. Bakt., **40**, 133, 1905; vgl. ebd. **41**, 466, 1906; Zeitschr. exper. Path. u. Ther., **1**, 1905.
212. Arch. Hyg., **62**, 239, 1907. Mamlok, ebd., **68**, 95.
213. Arch. Hyg., **63**, 237. s. Bachrach & Grafe, ebd., **70**.
214. l. c. Oppenheimers Handb., S. 408, 409. Gürber, Beitr. z. Physiol. Braunschweig, Vieweg, 1899; Hoeber, Diss. Würzburg 1893.
215. s. Rhumbler, 76. Vers. D. Naturf. u. Aerzte, Leipzig 1904.
216. Journ. Amer. med. Ass., 12. Mai 1906. cf. da Costa & Beardsley, zit. nach Jahresber. f. Immunitätsf., **4**. Sellards Journ. inf. Dis., **5**, 308, 1908.
217. Soc. Biol., **68**, 1079, 1910.
218. Ref. Zeitschr. Immunitätsf., **3**, 899, 1911.
219. Zeitschr. Immunitätsf., **8**, 72, 1910.
220. 3. Tag. d. fr. Ver. f. Mikrobiol., S. 14; vgl. Wright, Hamburger, zit. nach Neufeld, Handb. v. Kraus-Levaditi, 1. Ergänzungsbd., S. 119, 133.
221. Biochem. Zeitschr., **7**, 102, 1907.
222. Zeitschr. Immunitätsf., **2**, H. 1, 1909; vgl. Bechhold, Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 34.
223. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **28**, 572, 1908.
224. Biochem. Zeitschr., **9**, **26**.
225. Zeitschr. allg. Physiol., **9**, 529, 1909.
226. Gaz. d. Hôp., **82**, zit. nach Jahresber. f. Immunitätsf., **5**, 75.
227. Zeitschr. Elektrochem., Nr. 35, 1904.
228. Zeitschr. physik. Chem., **51**, 19, 1905.
229. Zeitschr. klin. Med., **55**, 521, Zeitschr. exp. Path. u. Ther., **73**.
230. Zeitschr. Immunitätsf., **9**, 246, 1911.
231. Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 27; Centralbl. Bakt., **39**, 310, **41**, 108; Die Theorien der Antikörperbildung, Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 47; Oppenheimers Handb., **2**; Zeitschr. Kolloidchem., **3**, H. 5; vgl. Michaelis, Handb. von Koranyi-Richter, **2**. Friedemann & Friedenthal.
232. Bull. Acad. roy. de méd. de Belgique, 29. Oct. 1910 und l. c.
233. Handb. v. Koranyi-Richter, **2**; Zeitschr. Kolloidchem., **4**, 55.
234. Zeitschr. f. physiol. Chem., **50**, 174, 1906; Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wiss., **114**, 1905, **115**, 1906; Zeitschr. f. Farb- u. Textilchem., **6**, 41, 1907; Wien. Akad., **113**, 1904.
235. Zeitschr. physik. Chem., **44**, Wien. Akad., **113**, 1904.
236. Anorganische Fermente, Leipzig 1901, S. 16; Zeitschr. f. Elektrochem., **6**, 33, 1899.
237. Physik. Chem. der Zellen etc., S. 118 ff.
238. Chemie der Eiweißkörper. Vieweg, Braunschweig.
239. Zeitschr. f. Kolloidchem., **3**, und Freundlich, Zeitschr. f. Kolloidchem., **3**.
240. Zeitschr. Chem. d. Koll., **7**, 73, 1910, Lit.
241. Zeitschr. f. physik. Chem., **60**, 469, 489, 1907, **62**, 287, 1908.
242. Centralbl. Bakt., **41**, 108, 1906.
243. Journ. chem. Soc., **71**, 572, 1897.
244. Ahrens, Samml., 1901.

245. Ber. d. deutsch. chem. Ges., **37**, 1095, 1904.
246. l. c. 99. s. PAULI & FLECKER, Biochem. Zeitschr., **41**, 461, 1912.
247. Zeitschr. f. Hyg., **58**, 213, 1907 u. l. c. 242.
248. l. c. OPPENHEIMERS Handb., **2**, 399.
249. l. c. Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 47 und OPPENHEIMERS Handb., **2**, 438 ff., ferner PAULI, Wien, Perles, 1905.
250. Zeitschr. anorgan. Chem., **20**, 453, 1899.
251. l. c.
252. Deutsch. med. Wochenschr., 1911, p. 969, Zeitschr. Immunitätsf., **12**, 268.
253. Das Wesen der Enzymwirkung, Dresden, Steinkopff, 1910, S. 64, 65, 71. cf. ZANGGER, Vierteljahresschr., Zürich, **52**, 529.
254. Wien. klin. Wochenschr., 1906.
254[a]. Zeitschr. physiol. Chem., **50**, 174, 1906.
255. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, **29**, 277, 1908.
256. Zeitschr. Immunitätsf., **9**, 779, u. TRAUBE, ebd., **9**, 246.
257. l. c. Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 47; s. a. RAUBITSCHEK & WILENKO, Zeitschr. Immunitätsf., **11**.
258. Handb. von KORANYI-RICHTER, **2**; OPPENHEIMERS Handb., **2**, 387 ff.; vgl. LANDSTEINER, Zeitschr. Chem. d. Koll., **3**, H. 5.
259. Zeitschr. Elektrochem., **10**, 676, 1904.
260. Arch. intern. d. Physiol., **7**, 165 ff., 1908.
261. (& SCHWARZ) Biochem. Zeitschr., **17**, 491, 1909.
262. l. c. Zeitschr. exper. Path. u. Ther., **3**, 1906, vgl. MADSEN & WALBUM, Centralbl. Bakt., **36**.
263. Vgl. l. c. Handb. KORANYI-RICHTER, S. 440.
264. Zeitschr. physik. Chem., **59**, 284, 1907.
265. Dies. Handb., 2. Ergänzungsbd., 1908.
266. [266a]) Chem. u. Biol. d. Lipoide, Wiesbaden, Bergmann, 1911. [266b]) Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsl., **2**, 1136, 1909. [266c]) Jahresber. f. Immunitätsf., **6**, 209, 1910. [266d]) Presse méd., 1908. [266e]) 25. Kongr. f. inn. Med., 1908. [266f]) Biochem. Centralbl., **28**, Nr. 11, 12.
267. Biochem. Journ., **4**, 331, 1909.
268. l. c., S. 7, 8.
269. Biochem. Zeitschr., **7**, 152, 1907; Zeitschr. Chem. d. Koll., **5**, 193, 1909; Wien. klin. Wochenschr., 1907, S. 1285.
270. Biochem. Zeitschr., **31**, 32, 1911.
271. l. c. 266[d]).
272. Literaturangaben in OPPENHEIMERS Handb. d. Biochem., **2**, 44.
273. Brit. med. Journ., 1897, **2**, 125, 595. Vgl. WEHRMANN, Ann. Pasteur, **11**, 810.
274. Soc. Biol., 1897, 1057, 1898, 153; C. r., 1897.
275. Deutsche med. Wochenschr., 1901, S. 194. Siehe H. MEYER, Wien. klin. Wochenschr., 1908, 607.
276. Neubergs Handb., Der Harn etc., Berlin, Springer, 1911. [276a]) Journ. Phys. et Path., **10**, 1041, 1908; Soc. Biol., **64**.
277. Arch. intern. de Pharmacod., **8**, **9**, 1901. [277a]) Univ. of Pennsylv. med. Bull., Nov. 1902. [277b]) Arch. exper. Pathol., **59**.
278. Hofmeisters Beitr., **11**, 357, 1908; Arch. Hyg., **65**, 292.
279. Inaug.-Diss., Berlin, Schötz, 1907.
280. Commun. Inst. serothérap. de l'Etat Dan., **2**, 1908; Biochem. Zeitschr., **2**, 161, 1908.
281. l. c. 275.
282. Arch. exp. Pathol., **32**, 258, 1910.
283. Beitr. z. Kenntn. d. Saponinsubstanzen, Stuttgart, Enke, 1904, S. 48.
284. Biochem. Zeitschr., **7**, 152, 1907. NEUFELD & HAENDEL, Arb. k. Gesundheitsamt, **28**, 572.
285. Hofmeisters Beitr., **6**, 552, 1905.
286. l. c. 278.
287. Pflüg. Arch., **116**, 229, 1907; Centr. Phys., **25**, Nr. 19, 1911 (vgl. SCHANZENBACH).
288. Arch. Hyg., **70**.
289. Deutsch. Arch. klin. Med., **99**, 259, 1910.
290. l. c. 266[a], S. 141.
291. Ber. deutsch. chem. Ges., **42**, 238, 1909. YOGI, Arch. exper. Path., **64**, 141, 1911.
292. Acad. Roy. d. Sc. de Danmark, 1904, S. 457. ARRHENIUS, Immunchem., S. 142.
293. Hofm. Beitr., **6**, 567, 1905.
294. Zeitschr. exp. Path. u. Ther., **2**, 199, 1905.

295. Zeitschr. Immunitätsf., **7**, 544, 1910.
296. Handb. v. Kraus-Levaditi, **2**, 1149.
297. Arrhenius, Immunochem., S. 101, 158.
298. Med. Klinik, 1910, Nr. 27, Literat.
299. — u. Buchal, Arch. wissensch. Tierheilk., **37**, 309, 1911, zit. n. Centralbl. Bakt., **50**, 248.
300. Soc. Biol., **70**, **71**.
301. Ref. Zeitschr. Immunitätsf. **4**, 261, 1911.
302. Soc. Biol., **71**, 402, 1911.
303. Journ. Path. a. Bact., **15**, 56, 1910; Zeitschr. Immunitätsf., Ref., **3**, 1047, 1911.
304. Univ. of Pennsylv. med. Bull., Nov. 1902.
305. Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 27.
306. Wien. klin. Wochenschr., 1904, Nr. 24; Centralbl. Bakt., **39**, 309, 1905.
307. Hofm. Beitr., **9**, 431, 1907.
308. l. c. 306.
309. Biochem. Zeitschr., 1908—1910.
310. Studies in Immun., New York. Wiley, 1906, p. 525 ff.
311. Biochem. Zeitschr., **15**, 453, 1909.
312. Hofm. Beitr., **9**, 431, 1907. Hofm. Beitr., **8**, 238, 1906.
313. Wiener klin. Wochenschr., 1909, Nr. 47.
314. Vgl. Fühner & Neubauer, Arch. exp. Path., **56**, 333, 1907. Koeppe, Pflüg. Arch., **99**, 33, 1903. Traube, Biochem. Zeitschr., **10**, 371, 1908.
315. [315a]) Centralbl. Bakt., Ref., **38**, 540. [315b]) Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, **25**, 1907. [315c]) Ann. Pasteur, **22**, 323, 1908.
316. l. c. u. Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 47. [316a]) 21. Kongr. inn. Med., 1904. S. a. K. Meyer, Zeitschr. Immunitätsf., **3**, 114.
317. l. c.
318. l. c. 372.
319. l. c. 294.
320. Zeitschr. Immunitätsf., **7**, 544.
321. Centralbl. Bakt., **44**, 150, 1907.
322. Zeitschr. physik. Chem., **60**, 257, 1907.
323. Bioch. Zeitschr., **5**, 65, 1907.
324. Berl. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 2—4.
325. Journ. exp. Med., **8**, 1, 1906.
326. Handb. d. pathog. Mikr., 1. Suppl.-Bd.
327. Centralbl. Bakt., **42**, 353, 1906; Biochem. Zeitschr., **15**, 33, 1908.
328. Biochem. Zeitschr., **9**, 357, 1908.
329. l. c.
330. Zeitschr. Immunitätsf., **8**, 216, 1910.
331. Arch. exp. Path., **62**, 258, 1910.
332. Berl. klin. Wochenschr., 1906, S. 1424; Bioch. Zeitschr., **4**, 248; Arch. di Fisiol., **6**, 1909.
333. Soc. Biol., **64**, 1041, 1908.
334. Zeitschr. Immunitätsf., **1**, 395, 1909.
335. Biochem. Zeitschr., **20**, 349, 1909.
336. Journ. Path. u. Bakt., **16**, 225, 1911.
337. l. c. 285.
337[a]. Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, **28**, 572, 1908.
337[b]. l. c. 356.
338. Berl. klin. Wochenschr., 1907, 54; Biochem. Zeitschr., **6**, 281, 1907; Biochem. Zeitschr., **11**, 400, 1908; Münch. med. Wochenschr., 1907, 1725.
339. Reicher, Erg. d. wiss. Med. 1911.
340. Friedenthal, Berl. klin. therap. Wochenschr., 1904, 340.
341. Arch. d. Fisiol., **7**, 1909.
342. Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 39, 1906, Nr. 19.
343. Zeitschr. Hyg., **27**, 213, 1898.
344. Immunité, p. 407, vgl. Waldum, l. c.
345. Ann. Past., **13**, 126, 1899.
346. Centralbl. Bakt., **35**, 4, 158, 1904. s. Almagia, Lo Sper. 1906, Bull. r. Acad. med. **33**, 1907. Vincent, Soc. Biol., **63**, 695; Ann. Past., **22**, 341, 1908. Carta-Mulas, Ref. Jahresber. f. Immunitätsf., **5**, 98.
347. l. c. 306.
348. l. c. 320, S. 555.
349. Centralbl. Bakt., **42**, 562, 1906.
350. Centralbl. Bakt., **47**, 70.

351. Ann. Past., **17**, 1903.
352. Immunité, p. 401 u. ff.
353. Centralbl. Bakt., **24**, 244, 1898.
354. Vgl. ROSENHEIM & TEBB, Quart. Journ. exp. Physiol., **2**, 317, 1909; Biochem. Zeitschr., **25**, 151, 1910. BANG, Monogr., S. 77. FRAENKEL, Abderhalden, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth., hingegen CRAMER, ebd., **2**, 777; Journ. of Physiol., **31**, 36, 1904. WILSON & CRAMER, Quart. Journ. of Physiol., **1**, 97, 1908.
355. Hofm. Beitr., **11**, 288, 1908.
356. Biochem. Zeitschr., **33**, 225, **34**, 495. 1911.
357. Ann. Past., **13**, 156, 1899.
358. Ann. Past., **22**, 289, 644, 1908. Soc. Biol., **71**, 709, **72**, 100, 528. s. LAROCHE & GRIGAUT, Ann. Past., **25**, 892; Soc. Biol., **70**. LANDSTEINER & RAUBITSCHEK, l. c. 360.
359. Vgl. BANG, Monogr., S. 174 ff.
360. Biochem. Zeitschr., **15**, 33, 1908. s. PHISALIX, Soc. Biol., 1897. MINTZ, Biochem. Zeitschr., **9**.
361. l. c. 344, S. 405, 406.
362. Pathologica, **2**, 362, 1910, zit. nach Zeitschr. Immunitätsf., Ref., **3**, 1039; ebenda, **4**, 387; Centralbl. Bakt., **60**, 15.
363. Biochem. Zeitschr., **31**, 243, 1911.
364. C. r. Acad. d. Sc., **70**, zit. nach Fol. serol., **7**, 630; Annal. Past., **25**, 892.
365. Zeitschr. Immunitätsf., **1**, 395, 1909.
366. Biochem. Zeitschr., **31**, 243, 1911.
367. Zeitschr. Immunitätsf., **3**.
368. Berl. klin. Wochenschr., 1911, Zeitschr. Immunitätsf., **11**, 86, 1911.
369. l. c. 357.
370. Zeitschr. Immunitätsf., 8.
371. Centralbl. Bakt., **34**, 567, 1903.
372. Zeitschr. exp. Path. u. Ther., 3, 296, 1906; Wien. klin. Wochenschr., 1905, S. 721, 809, 1906, S. 702.
373. Centralbl. Bakt., **73**, 251, 1904.
374. Soc. Biol., **62**, 392, 1907.
375. Zeitschr. physiol. Chem., **21**.
376. Pflüg. Arch., **73**, 1898.
377. l. c. 306.
378. Wien. klin. Wochenschr. 1905, S. 451, 807, 1089.
379. v. EISLER, Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 27.
380. Centralbl. Bakt., **37**, 251, 1904; Sublimathämolyse, Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 35.
381. Handbuch der Biochemie, **2**, 463 ff. [381a]) Journ. infect. Dis., **7**, 181, 1910.
382. Berl. klin. Wochenschr., 1902, S. 886.
383. l. c.
384. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, S. 21.
385. Zeitschr. physiol. Chem., **41**, 273, 1904.
386. Centralbl. Bakt., **34**, 386, 1903.
387. C. r. Acad. d. Sc., 1908, Soc. Biol., 1908. Vgl. ALESSANDRINI, Zeitschr. exp. Path., **9**, 238, 1911. Zeitschr. Immunitätsf., Ref., **5**, 1021, 1912.
388 Wien. med. Wochenschr., 1909, Nr. 28; Folia serol., **3**, 87, 1909.
389. Münch. med. Wochenschr., 1909, Nr. 20.
390. Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 33.
391. Deutsche med. Wochenschr., 1909, S. 1183.
392. Wien. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 29, 5. Tag. Mikrobiol., 1911. [392a]) Journ. inf. Dis., **6**, 688, 1909. Vgl. Zeitschr. Immunitätsf., **12**, 532, **13**, 216.
393. Berl. klin. Wochenschr., 1903, Nr. 42, 43.
394. l. c. 384.
395. Münch. med. Wochenschr., 1907, 2317; Biochem. Zeitschr., **12**, 407, 1908.
396. Münch. med. Wochenschr., 1908, 437; Biochem. Centralbl., **5**, 1906.
397. Univ. of Pennsylv. medic. Bull., Nov. 1902; Journ. exper. Med. 1907.
398. Journ. Path. a. Bact., **5**, 279, 1898.
399. Journ. exp. Med., **8**, 1, 1906 und **7**, Nr. 2, 1905; cf. SACHS, Biochem. Centralbl., **5**, 264.
400. Biochem. Zeitschr., **4**, 99, 1907; **8**, 42, 1908; Journ. infect. Dis., **7**, 182, 1910. [400a]) Zeitschr. physiol. Chem., **51**, 478, 1907. [400b]) Biochem. Zeitschr., **4**, 248, 1907. [400c]) Biochem. Zeitschr., **12**, 407, 1908.
401. Dissert. München, 1906. WILLSTÄDTER, Ber. d. chem. Ges., **37**, 3735.
402. Berl. klin. Wochenschr., 1907, 54.

403. Biochem. Zeitschr., **4**, 99, 1907; **8**, 42, 1908.
404. Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 2317; cf. Morgenroth & Kaya, Biochem. Zeitschr., **25**, 88, 1910.
405. Zeitschr. Immunitätsf., **6**, 513, 1910.
406. Biochem. Zeitschr., **11**, 521, 1908; **18**, 441; **23**, 463, 1910; Zeitschr. Immunitätsf., **8**, 202, 1910; Erg. d. Phys., **8**, 487, 1909. Bang & Overton, Biochem. Zeitschr., **31**, 243, 1911. Bang l. c., Monogr., S. 114 ff., 106; s. Coca, Zeitschr. Immunitätsf., **12**. Delezenne & Ledebt, Soc. Biol., **71**, Nr. 25, 26.
407. Meddelanden fr. Vetensk. Nobelinst., **1**; Erg. d. Physiol., **7**. 480; vgl. Sachs, Zeitschr. Immunitätsf., **8**, 210, 1910.
408. Journ. exp. Med., **8**, 2 1906.
409. Zeitschr. Immunitätsf., **8**, 212.
409[a]. Zeitschr. Immunitätsf., **8**, 204.
410. Münch. med. Wochenschr., 1908, S. 105.
411. Journ. exp. Med., **9**, 436, 1907.
412. l. c. 266[a]. Ergebn. d. Physiol.
413. l. c. 266[a]. Ergebn. d. Physiol. u. Monogr.
414. Biochem. Zeitschr., **34**, 428, 1911.
415. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., **5**, 104, 1908.
416. Berl. klin. Wochenschr., 1903, 956; s. Journ. Hyg., **9**.
417. Berl. klin. Wochenschr., 1906, 1424; Arch. Fisiol., **6**, 1909; Biochem. Zeitschr., **4**, 248.
418. Journ. de Phys., **5**, 271, 1903; Soc. Biol., **54**
419. Deutsch. med. Wochenschr., 1907, 585; Arch. Hyg., **69**, 105, 1909. Vgl. Neuberg & Reicher, Biochem. Zeitschr., **6**, 281, 1907. Delezenne, Soc. Biol., **55**, 171, 1903. Glaessner & Popper, Arch. klin. Med., **94**, 46, 1908. Bang, Monogr., S. 108.
420. Biochem. Zeitschr., **6**, 185, 1907.
421. Arb. path.-anat. Inst. Tübingen, **7**, 546, 1911.
422. Biochem. Zeitschr., **4**, 271, 1907; Berl. klin. Wochenschr., 1908, 1304. Siehe Donath, Berl. klin. Wochenschr., 1910, 1057.
423. Zeitschr. exp. Pathol., **4**, 1907.
424. Arch. exp. Pathol., **55**, 73, 1906.
425. Biochem. Zeitschr., **9**, 498, 1908.
426. Deutsch. Arch. klin. Med., **93—100**; cf. Deutsch. med. Wochenschr., 1910, S. 554; Berl. klin. Wochenschr., 1910, S. 1452; Arch. klin. Chir., **73**. Vgl. Rose, Arch. klin. Med., **95**. Berger, Arch. klin. Med., **96**, 252 (perniz. Anämie).
427. Ann. Past., **13**, 737, 1899.
428. Ann. Past., **16**, 127, 1902; vgl. Levaditi, Ann. Past., **17**, 187, 1903.
429. Berl. klin. Wochenschr., 1902, 870.
430. Zeitschr. Hyg., **43**, 552, 1903.
431. Biochem. Zeitschr., **6**, 327, 1907.
432. Liter. in Oppenheimers Handb., **2**, 518, s. Fukuhara, Zeitschr. Immunitätsf., **1**, 224.
433. Biochem. Zeitschr., **21**, 305, 1909; **35**, 445, 1911.
434. Rif. med., 1903.
435. Zeitschr. klin. Med., **53**, 1904.
436. Journ. med. Res., **16**, 287, 1907.
437. Erg. innere Med., **2**, 217.
438. Zeitschr. Immunitätsf., Ref., **2**, 274, 1910.
439. Hofm. Beitr., **3**, 89, 1902.
440. Biochem. Zeitschr., **10**, 390, 1908; cf. Biochem. Zeitschr., **28**, 418, 1910.
441. Soc. Biol., **65**, 106, 1908.
442. Zeitschr. exp. Path. u. Therap., **7**, 185, 1909, vgl. Berl. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 20, Soc. Biol., **70**, 416, **71**, 689, **72**, 161, 187.
443. Berl. klin. Wochenschr., 1910, 282.
444. Berl. klin. Wochenschr., 1910, 677.
445. Soc. Biol., **70**, Nr. 14, 1911.
446. Arch. exp. Path., **57**; Zeitschr. klin. Med., **61**; Fortschr. d. Med., **27**; Arch. exp. Path. u. Pharm., Schmiedeberg-Festschr., S. 171, 1908; Schaumann, Deutsch. med. Wochenschr., 1898, Nr. 20; vgl. Berger & Tsuchija, Deutsch. Arch. klin. Med., **96**, H. 3 u. 4.
447. Ann. Past., **21**; Bull. Past., **7**, 176; Soc. Biol., **63**, **64**, **65**; Bull. Soc. Path. exot., **1**.
448. Münch. med. Wochenschr., 1908, 436; vgl. Bull. Past., **7**, 362; Ann. Past., **22**. 956; Journ. exp. Med., 330, 1909.
449. Journ. infect. Dis., **7**, 625, 1910.

450. Journ. exp. Med., **11**, 331, 1909.
451. Jahresber. Immunitätsf., **4**, 563.
452. Gazz. Osped., 1906, 39.
453. Arch. intern. d. Pharm., **21**, 1911.
454. Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 38; Charité-Annal., **33**.
455. Arch. exp. Path. u. Ther., **64**, 126, 1910; vgl. Hildebrandt, Arch. exp. Path., **65**, 1911.
456. Biochem. Zeitschr., **1**, 413, 1906.
457. Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 40.
458. Zeitschr. Geb. u. Gyn., **65**, 581.
459. Hofm. Beitr., **1**, 193.
460. Wien. Akad., **115**, 1906.
461. Centralbl. Bakt., **45**, 247, 1907.
462. Zeitschr. Immunitätsf., **1**, 52.
463. Centralbl. Bakt., **51**, 564.
464. Patholog., **2**, Nr. 48.
465. Soc. Biol., **68**, 302, 1910.
466. Journ. exp. Med., 1911, p. 380.
467. Transact. Assoc. Americ. physic., **20**, 265, 1905.
468. Centralbl. Bakt., **41**, 660, 1907.
469. Centralbl. Bakt., **46**, 508, 1908.
470. Soc. Biol., **64**, **65**.
471. Arch. Hyg., **71**, 387, 1909; Zeitschr. Immunitätsf. Ref., **4**, 647.
472. Zeitschr. Immunitätsf., Ref., **3**, 984, 1911.
473. Arch. exp. Pathol., **63**, 107, 1910.
474. Centralbl. Bakt., **55**, 519, 1910.
475. Centralbl. Bakt., **54**, 457, 1910.
476. Deutsch. Arch. klin. Med., **102**, 129, 1911.
477. Zeitschr. Immunitätsf., **3**, 352, 1909; **9**, 75, 1911; vgl. Fermi, Centralbl. Bakt., **46**, **61**, 494. Repetto, Ref. Jahresb. f. Immunitätsf., **5**, 414.
478. Wien. klin. Wochenschr., 1908, S. 250, 842.
479. Zeitschr. Immunitätsf., **5**, 428, 1910; Soc. Biol., **68**.
480. Soc. Biol., **56**, 762, 848, 1904.
481. Med. Klin., 1907, Nr. 15; Hofm. Beitr., **11**, 255, 1908.
482. Soc. Biol., **65**, 218, 1908.
483. Beitr. z. Carcinomforsch., H. 2, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1910.
483a. Zeitschr. Immunitätsf., **13**, 31, 1912.
484. Monogr., S. 103.
485. Oppenheimers Handb. d. Biochem., **2**, 481, 505, 506, 517, 444. Bang, Monogr., S. 105 ff., 127 ff. Iscovesco, Monogr., l. c. [266d]). Neue Angaben bei l. c. [331]). Kentzler, Zeitschr. klin. Med., **72**. Rondoni, Zeitschr. Immunitätsf., **9**, 191, 1911. Liefmann & Cohn, Biochem. Zeitschr., **26**. Hessberg, Biochem. Zeitschr., **20**.
486. Arch. exp. Path., **57**, 367, 1907; Zeitschr. klin. Med., **61**, 1907.
487. Journ. exp. med., **8**, 1, 1906; Biochem. Zeitschr., **6**, 327, 1907.
488. Oppenheimers Handb. d. Biochem., **2**, 487, 506; vgl. Bayer, Biochem. Zeitschr., **5**, **9**, **13**. Neufeld & Haendel, Arb. a. d. kais. Ges.-Amt, **28**, 572, 1908.
489. Liebermann, Biochem. Zeitschr., **4**, 25, 1907; Arch. Hyg., **62**, 328, 1907. Liebermann & Fenyvessy, Biochem. Zeitschr., **5**; Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 27; Noguchi, Proc. Soc. exp. Biol. and Med., **4**, 45, 1907; Biochem. Zeitschr., **6**, 327, 1907. Landsteiner & Dautwitz, Hofm. Beitr., **9**, 431, 1907. Ueber Analogien zwischen Komplement und Lipase s. Griniew. Zit. nach Jahresb. Immunitätsf., **5**, 197; vgl. ferner Bang, Monogr., S. 129 ff.
490. Woelfel, Journ. infect. Dis., **2**, 97, 1905. Levaditi, Soc. Biol., **57**, 579, 1905; Ann. Past., **17**. Iscovesco, Soc. Biol., **64**, 675, 1908. Noguchi, Biochem. Zeitschr., **6**.
491. Kyes & Sachs, l. c. Sclavo, Rivist. di Ig., **12**, 1903. Ottolenghi & Mori, Centralbl. Bakt., **38**, 337, 1905. Vgl. Goldschmidt & Pribram, Zeitschr. exp. Ther. u. Path., **6**, 1909.
492. Landsteiner & Stankovic, Centralbl. Bakt., **42**, 353, 1906; Noguchi, Journ. exp. med., **8**. Altmann & Sachs, Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 10. Vgl. Hessberg, Biochem. Zeitschr., **20**, 349, 1909. Lit. in Oppenheimers Handb., **2**, 516.
493. l. c. 384.
494. Centralbl. Bakt., **45**, 247.
495. Arb. königl. Inst. exp. Ther., Frankfurt 1907, S. 39.

496. l. c.
497. Berl. klin. Wochenschr., 1908, S. 348.
498. Biochem. Zeitschr., **20**.
499. Biochem. Zeitschr., **12**, 1908.
500. Biochem. Zeitschr., **26**, 85, 1910. ORLOFF, Zeitschr. Immunitätsf., **13**, 150, 1912.
501. Zeitschr. Immunitätsf., **9**, 191, 1911.
502. Arb. kais. Gesundh., **28**, 572, 1908.
503. Biochem. Zeitschr., **11**.
504. Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 10.
505. Biochem. Zeitschr., **20**, 349, 1909.
506. Zeitschr. Immunitätsf., **10**, 479, 1911. Biochem. Zeitschr., **40**, 353, 1912.
507. Zeitschr. klin. Med., **72**, 436, 1911.
508. Zeitschr. Immunitätsf., **6**, 88, 1910; Biochem. Zeitschr., **26**, 85, 1910.
509. Biochem. Zeitschr., **31**, 65, 1911. (Ueber die Wirkung proteolytischer Fermente s. Zeitschr. Immunitätsf., **7**, 497.)
510. Berl. klin. Wochenschr., 1911. SURANYI, Berl. klin. Wochenschr., 1912, S. 409.
511. Deutsch. med. Wochenschr., 1906, S. 745, 1769; Zeitschr. Hyg., **55**, 451, 1906.
512. Verh. d. Kongr. f. Hyg., Berlin 1907; Wien. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 46, 50.
513. Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 51; 1908, Nr. 15; Zeitschr. Kolloidchem., **6**, 303.
514. Soc. Biol., **63**, 740, 1907.
515. Soc. Biol., **64**, 27, 1908.
516. Biochem. Zeitschr., **11**, 418, 1908.
517. Zit. nach G. MEYER, Jahresber. Immunitätsf., **5**, Abt. 1, 1910.
518. Zeitschr. exp. Path. u. Ther., **5**, 1909; Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 2.
519. Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 21, 1907, p. 515.
520. Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 21,23.
521. Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 10, 14; Zeitschr. Immunitätsf., **1**, 132, **2**, 157.
522. Biochem. Zeitschr., **15**, 85, 1910; Journ. Pathol., **15**, 361, 1911; **14**, 484, 1910; **16**, 225; Centralbl. Bakt., Ref., **49**, 99, 1911. Vgl. NOGUCHI, Journ. exp. Med., **11**. **13**, 43; Zeitschr. Immunitätsf., **6**. SELIGMANN & PINKUS, Zeitschr. Immunitätsf., **5**, 383. FLEISCHMANN, Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 10. LEVADITI & YAMANOUCHI, Soc. Biol., **63**.
523. Wien. klin. Wochenschr., 1908, S 1076.
524. Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 18.
525. Wien. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 1, 1912.
526. Zeitschr. Hyg., **69**, 513, 1911.
527. JACOBSTHAL, Zeitschr. Immunitätsf., **8**, 107, s. BRUCK, Zeitschr. Immunitätsf., **8**, 476; **6**, 592. Vgl. MANWARING, Zeitschr. Immunitätsf., **3**, 309, 1909. FRIEDEMANN, Zeitschr. Hyg., **67**, 279, 1910.
527a. Zeitschr. phys. Chem., **37**, 181, 1903. 527b) Soc. Biol., 1907. 527c) Biochem. Zeitschr., **7**, 152, 1907; Zeitschr. Chem. d. Koll., **5**, 193, 1909. 527d) Biochem. Zeitschr., **31**, 32. 527e) Arch. Hyg., **62**, 289. 527f) Centralbl. Phys., **21**, 666. 527g) Biochem. Zeitschr., **41**, 165.
528. Med. Klin., 1901.
528a. Wien. klin. Wochenschr., 1910, Nr. 25.
529. Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 44.
530. Zeitschr. Immunitätsf., **7**, 702, 1910.
531. Lotos, **56**, Nr. 3, 1908; Wien. klin. Wochenschr., 1908, S. 650.
532. Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 17. Bezüglich der Inaktivierung der die WR. bewirkenden Stoffe s. NOGUCHI, Journ. exp. med., **11**, 84, 1910, und THOMSEN & BOAS, Zeitschr. Immunitätsf., **10**, 337, 1911.
533. Wien. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 7 und 11, 1912, S. 786.
534. Zeitschr. Immunitätsf., **9**, 715, 1911; vgl. SPIEGLER, Wien. klin. Wochenschr., 1908, S. 743, KLAUSNER.
535. Zeitschr. exp. Path., **3**, 325, 1906.
536. Hofm. Beitr., **5**; s. GLAESSNER, Zeitschr. exp. Path., **2**, 154; BANZHAF, Johns Hopkins Hosp. Bull., **22**, 106, 1911, April.
537. Deutsch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 10, 1910, S. 1560. s. MÜHLENS, Klin. Jahrb., **23**, 339, 1910; BLUMENTHAL, Berl. klin. Wochenschr., 1911, Nr. 32.
538. Soc. Biol., **67**, 125. Vgl. MC INTOSH, Zeitschr. Immunitätsf., **5**, 76. UHLENHUTH & MULZER, Berl. klin. Wochenschr., 1911, S. 656.
539. Berl. klin. Wochenschr., 1907, Nr. 49; Wien. klin. Wochenschr., 1908, S. 1338, 1909, S. 372; s. Zeitschr. Immunitätsf., Ref., 1910, S. 555.
540. Münch. med. Wochenschr., 1910, Nr. 2, 4, 8, 16, 18, 22, 41, 1911, Nr. 25; Zeitschr. Immunitätsf., **6**; Biochem. Zeitschr., **29**, 13, 1910; Literat. Münch. med. Wochenschr., 1910, Nr. 41, 1911, Nr. 25.

541. Soc. Biol., **96**, 1910.
542. Münch. med. Wochenschr., 1910.
543. Biochem. Zeitschr., **28**, 60, 1910.
544. Zit. nach Fol. serol., **7**, 673 u. Zeitschr. Immunitätsf., **11**, 149, 1911.
545. Zeitschr. Immunitätsf., **11**, 264, 1911.
546. Zeitschr. Immunitätsf., **7**, 624; **6**, 624, 1910; s. ebenda Ref., **4**, 671.
547. Pathologica, **2**, Nr. 43, 1910.
548. Giorn. R. Acad. d. Med., **16**, 1910; **17**, 1911; Pathologica, **3**, Nr. 68.
549. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 10, Nr. 34; Biochem. Zeitschr., **26**, 312, 1910. Neuberg, Biochem. Zeitschr., 1910.
550. Berl. klin. Wochenschr., 1910, S. 1614; s. Alessandrini, Zeitschr. exp. Path., **9**.
551. Soc. Biol., **70**, 89, 1911.
552. Wien. klin. Wochenschr., 1911, Nr. 13; cf. ebenda, S. 483; Berl. klin. Wochenschr., 1911, S. 1629; Med. Klin., 1912, S. 569 (Toxizität des Serums).
553. Berl. klin. Wochenschr.. 1911, S. 335. s. Port, Deutsch. Arch. klin. Med., **103**, 481.
553[a]. Zeitschr. Immunitätsf., **12**, 354.
554. Wien. klin. Wochenschr., 1905, Nr. 39; 1906, Nr. 19.
555. l. c. 307.
556. Oppenheimers Handb. d. Biochem., **2**, 427; Zeitschr. Immunitätsf., **13**, 403.
557. Zeitschr. Immunitätsf., **5**, 280, 1910.
558. Soc. Biol., **65**, 106, 1908.
559. Biochem. Zeitschr., **11**, 418, 1908.
560. Deutsch. med. Wochenschr., 1905, S. 564.
561. Arb. kais. Gesundh., **28**, 582, 583, 1908.
562. Zeitschr. Immunitätsf., **1**, 61, 1908.
563. Zeitschr. Immunitätsf., **7**, 544, 1910; cf. Milkowicz, Zeitschr. Immunitätsf., Ref., **4**, 593.
564. Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsf., **2**, S. 84.
565. Wien. klin. Wochenschr., 1909, S. 1151; Berl. klin. Wochenschr., 1909, S. 2139.
566. 3. Intern. Kongr. f. Physiother., Paris 1910.
567. Lo Sperimentale, **64**, 1, 1910; Berl. klin. Wochenschr., 1910, S. 528.
568. Biochem. et Ther. sperim., **1**.
569. Zeitschr. Immunitätsf., **5**, 186.
570. Arch. klin. Med., **103**, 341, 1911.
571. Berl. klin. Wochenschr., 1909, S. 1064; Fol. serol., **7**, 471; Biochem. Zeitschr., **32**, 280.
572. Biochem. Zeitschr., **23**, 1909.
573. Biochem. Zeitschr., **25**, 494, 1910.
574. Zeitschr. Immunitätsf., **4**, 429.
575. l. c. 266[d]; Monogr., S. 83, 92 ff.; s. Iscovesco l. c.
576. Soc. Biol., **63**; Biochem. Zeitschr., **23**, 408; **35**, 506, 1911.
577. Zeitschr. physiol. Chem., **50**, 476.
578. Cit. nach Bang, S. 96.
579. Berl. klin. Wochenschr., 1910, S. 1500. Zeitschr. Immunitätsf., Ref., **5**, 1086, 1912.
580. l. c. u. Berl. klin. Wochenschr., 1909, S. 2139.
581. Berl. klin. Wochenschr., 1908, Nr. 45.
582. l. c. 573.
583. Biochem. Zeitschr., **24**, 191, 1910; **33**, 423, 1911.
584. Biochem. Zeitschr., **30**, 39, 1910; **32**, 436.
585. Biochem. Zeitschr., **32**, 108, 1911.
586. Biochem. Zeitschr., **26**, 351.
587. Biochem. Zeitschr., **29**, 389.
587[a]. Biochem. Zeitschr., **39**, 1912.
588. Ergebn. d. Physiol., **3**. 1904. (Zusammenfass. Ref.)
589. Sitzungsber. kais. Akad. d. Wiss., **114**, 1905.
590. Biochem. Zeitschr., **31**, 345, 1911. s. Izar, Biochem. Zeitschr., **40**, 390, 1912.
591. Journ. Physiol., **40** (Proc. physiol. Soc., p. IX, XII).
592. Zeitschr. Immunitätsf., **1**, 650, 1909.
593. Biochem. Zeitschr., **35**.
594. Zeitschr. physiol. Chem.. **75**, 30.
595. Centralbl. Bakt., **61**, 142, 1911, **60**, 148. Pathologica, 37, 1911.
596. Biochem. Zeitschr., **17**, 1909.
597. Jahresber. Immunitätsf., **6**, 1911.
597[a]. l. c. 266[d]; Mon., S. 151 ff., 98.
598. Centralbl. Bakt., **40**, 1906; Hofm. Beitr., **8**, 238, 1906; Erg. d. Physiol., **8**, 519; Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 85; Biochem. Zeitschr., **9**, 330, 1908.

599. Hofm. Beitr., **9**, 431, 1907; s. v. Dungern & Coca, Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 2317.
600. Hofm. Beitr., **11, 274, 1908.**
601. Münch. med. Wochenschr., 1909, 1910; vgl. Bang & Forssman, Münch. med. Wochenschr., 1909, 1910.
602. Lubarsch-Ostertag, Ergeb., **11**, 550, 1907.
603. Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 27. Iscovesco, Soc. Biol., **63**, 744, 1911.
604. Berl. klin. Wochenschr., **1904, S. 1196.**
605. Biochem. Zeitschr., **4**, 11, 1907.
606. Jahrb. wiss. Bot., **34**, 669, 1900.
607. Skand. Arch. Phys., **11**, 166, 1900; cf. Zeitschr. Kolloidchem., **5**, 196.
608. Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmeth., S. 616.
609. Handb. d. Techn. u. Mech. d. Immunitätsf., **1**, S. 378, 379.
610. Ann. Past., **12**, 161, 1898.
611. Soc. Biol., **64**, **65**, 1908, s. Zeitschr. klin. Med., **65**, 94.
612. Hofm. Beitr., **1**, 400 ff.
613. Centralbl. Bakt., **59**, 434, 1911.
614. Biochem. Zeitschr., **15**, 453, 1909.
615. Vgl. Bassenge, Deutsch. med. Wochenschr., 1908, S. 139, 1257. Wassermann & Seitz, ebd., S. 2175. Sleeswijk, ebd., S. 2263. Vay, ebd., S. 2265. Vallet & Rimbaud, Soc. Biol., **68**, 302. Neufeld & Dold, Berl. klin. Wochenschr., 1911, S. 1069, 2012; s. Zeitschr. Immunitätsf., **11**, 606, 668.
616. Zeitschr. Immunitätsf., **5**, 587, 1910.
617. Vgl. Friedberger & Moreschi, Centralbl. Bakt., **39**, 435, 1905.
618. Zeitschr. Immunitätsf., **4**, 780, 1910. cf. Londini, Att. R. Ac. Fisic., **218**, 933; Zeitschr. Immunitätsf., Ref., 1910, S. 656.
619. Zeitschr. Immunitätsf., **5**, 121; **6**, 332, 1910. Vgl. Belanowsky, Charkow med. Journ., 1909, zit. nach Bogomolez; s. Jahresber. Immunitätsf., **5**, 42.
620. Zeitschr. Immunitätsf., **1**, 701, 1909.
621. Journ. med. Res., 18. Juni 1908.
622. Clin. med. Ital., 1904. Arch. Derm. u. Syph., **93**, 1908. Michailow, Fol. serol. **4**, 1910.
623. Zeitschr. Immunitätsf., **7**, 721, 1907.
624. Zeitschr. Immunitätsf., **7**, 596, 1910.
625. Berl. klin. Wochenschr., 1910, S. 1614.
626. Berl. klin. Wochenschr., 1910, S. 57.
627. Soc. Biol., **66**, 767, 1909.
628. Centralbl. Bakt., **55**, 234, 1910.
629. Zeitschr. Immunitätsf., **5**, 438, 1910.
630. Zeitschr. Immunitätsf., **7**, 732, 1910; **9**, 530.
631. Zeitschr. Hyg., **66**, 486, 1910.
632. Deutsch. med. Wochenschr., 1909, S. 1179.
633. Beitr. z. Klin. d. Tuberk., **20**, H. 3, 1911; Münch. med. Wochenschr., 1912, S. 685; cf. Borissjak, Sieber & Metalnikow, Zeitschr. Immunitätsf., **12**, 65, 1911. Caulfield, Proc. roy. Soc., B, **84**, 390, 1911.
634. Zeitschr. exp. Path. u. Ther., **4**, 281.
635. Serodiagnostik der Syphil., Berlin 1909, S. 19.
636. Zeitschr. Immunitätsf., **5**, 377, 1910.
637. Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 2321; Berl. klin. Wochenschr., 1910, p. 57.
638. Lepra, **11**, 1910.
639. Arb. Kais. Gesundheitsamt, **37**, 514, 1911.
640. Zeitschr. Immunitätsf., **1**, 316, 1909.
641. Arch. Hyg., **71**, 387, 1909; Zeitschr. exp. Path., **4**, 1907.
642. Zeitschr. Immunitätsf., Ref., **4**. 413, 1911. Centralbl. Bakt., **60**.
643. Zeitschr. Immunitätsf., Ref., **3**, 775, 1910.
643[a]. Ref. Fol. serol., **7**, 1163, 1911.
644. Centralbl. Bakt., **41**, 391.
645. Zeitschr. physiol. Chem., **69**, 24, 1910.
646. Münch. med. Wochenschr., 1909, S. 1825; Berl. klin. Wochenschr., 1910, S. 57.
647. Beitr. z. Kl. d. Tuberk., 1910.
648. Centralbl. Bakt., **61**, 37, 1911.
649. Zeitschr. Immunitätsf., **10**, 421, 1911.
650. Soc. Biol., **62**, 153, 1907.
651. Journ. exp. Med., **10**, 529, 1908.
652. C. rend. Ac. sc., **147**, 311, 1908; Soc. Biol., Janv., 1911, p. 28.
653. Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 16.

XIV.

Leukocyten-Fermente und -Antifermente.

Von

Georg Jochmann

in Berlin.

Das Studium der Leukocytenfermente ist in den letzten Jahren mit großem Eifer betrieben worden. Wir wissen, daß die Leukocyten neben dem schon länger bekannten Fibrinferment eiweißspaltende, oxydierende und fettspaltende Fermente besitzen. Im Vordergrunde des Interesses steht zurzeit das proteolytische Ferment, weil es für die Physiologie und Pathologie des Menschen eine große Rolle spielt. In folgendem sollen daher in erster Linie das proteolytische Leukocytenferment, seine Eigenschaften und seine Bedeutung für den normalen und pathologischen Haushalt des Menschen sowie seine Beziehungen zur allgemeinen Immunität erörtert werden. In engem Zusammenhang damit steht die Besprechung des Antileukocytenfermentes bzw. der antitryptischen Kräfte des Blutserums, die gegen das tryptische Ferment der Leukocyten gerichtet sind. Schließlich muß auch die therapeutische Verwendung dieser fermentativen Kräfte, die Fermenttherapie und Antifermenttherapie, berührt werden. In zweiter Linie sind dann die anderen Leukocytenfermente: das oxydierende und das fettspaltende Ferment zu besprechen.

Das proteolytische Leukocytenferment und sein Antiferment und ihre Bedeutung für den menschlichen Organismus.

Daß die Leukocyten eiweißspaltende Fermente enthalten, schloß bereits Leber[55] aus der Tatsache, daß aseptischer Eiter bei Temperaturen von 25° C die Gelatine verflüssigt und koaguliertes Fibrin zu verdauen vermag. Achalme stellte eine ganze Reihe von verschiedenen Fermenten in den Leukocyten des Eiters fest, und zwar fand er neben eiweißverdauenden Fermenten Labferment, fettspaltendes Ferment und amyolytisches Ferment. Friedrich Müller[42] kam 1902 zu dem Schluß, daß bei der Lösung der pneumonischen Lunge die Autolyse der Leukocyten eine nicht unwichtige Rolle spielen müsse. Bei der Autolyse des Eiters sowohl wie bei der von pneumonischen Lungen im Stadium der grauen Hepatisation wurden von ihm und Simon Leucin und Tryosin, Lysin und Aminbasen nachgewiesen. Ich[37] konnte mit E. Müller zusammen 1906 eine sehr einfache Methode angeben, um das Vorhandensein auch sehr geringer Mengen eiweißverdauender Fermente konstatieren zu können. Dabei haben wir festgestellt, daß

die polynukleären Leukocyten in der Norm Träger eines stark wirksamen polynukleären Fermentes sind, im Gegensatz zu den Lymphocyten. Gleichzeitig und unabhängig von uns haben Stern & Eppstein [7] über ähnliche Ergebnisse berichtet, die sie durch Verflüssigung resp. Nichtverflüssigung der Gelatine infolge von Fermentwirkung erhielten.

Unser Verfahren besteht darin, daß kleinste Tröpfchen des zur Untersuchung bestimmten Materials, am besten mit einer Platinöse, auf die Oberfläche von erstarrtem Blutserum gebracht werden (wir benutzten die zur Züchtung der Diphtheriebacillen üblichen Löffler-Platten). Die Serumplatte kommt in einen Brutschrank und wird etwa 24 Stunden bei 50—55° gehalten. Ist proteolytisch wirksames Ferment vorhanden, so entstehen dann an der Stelle der Tröpfchen mehr oder weniger tiefe Dellen.

Die Vorzüge dieses Verfahrens sind die Möglichkeit vollkommen sterilen Arbeitens, da bei der angewandten Temperatur fast alle Bakterien, mit Ausnahme einiger weniger thermophiler, zugrunde gehen; erhebliche Beschleunigung des chemischen Prozesses, vielleicht infolge der Schädigung etwa vorhandener Antifermente und schließlich die Möglichkeit der Beschränkung auf kleinste Versuchsquanten.

Zentrifugierten wir normales mit 0,2 Proz. Hirudin versetztes Blut so lange, bis sich zwischen Erythrocytenbodensatz und Plasmasäule eine graue Schicht von Leukocyten absetzte, und brachten diese abzentrifugierten Leukocyten auf die Serumplatte, so trat stets tiefe Dellenbildung ein. Nachdem diese feststand, erklärte sich der nach derselben Methode leicht zu demonstrierende Unterschied zwischen dem Blute myelogener und lymphatischer Leukämie — tiefe Dellenbildung bei der myelogenen, stets fehlende Fermentwirkung bei der lymphatischen Leukämie. Bei der myelogenen Leukämie handelt es sich um eine quantitative Vermehrung der auch im normalen Blut vorhandenen Fermentträger.

Ein proteolytisches Ferment im Blut bei der myelogenen Leukämie hatte bereits Erben [24] gefunden, doch hatte er es als eine Eigentümlichkeit der pathologisch veränderten Leukocyten bei dieser Krankheit aufgefaßt, da er im Normalblut nichts davon hatte nachweisen können. Erben kam zu dieser Anschauung dadurch, daß er im Blute eines Falles von myelogener Leukämie nach 70-stündigem Aufenthalt bei Bruttemperatur nicht unbeträchtliche Mengen von Albumosen nachweisen konnte, während das frische Blut desselben Falles gar keine oder nur Spuren von Albumosen enthielt. Im Gegensatz dazu hatte er im lymphatischen Blut und im normalen Blut niemals Pepton oder Albumosen nachweisen können.

Zu ganz ähnlichen Resultaten war Schumm [44] gekommen, der im Leichenblut einer myelogenen Leukämie nach aseptischer Autolyse deuteroalbumoseähnliche Substanz nachwies und daraus auf ein tryptisches Ferment schloß.

Nachdem wir die oben genannten Untersuchungsresultate veröffentlicht hatten, bekannte sich auch Erben [28] zu unserer Anschauung, indem er die Versuche bestätigte und nun, d. h. unter Verwendung von höherer Bruttemperatur auch für normales Menschenblut Autoproteolyse nachwies und die normalen Leukocyten für Fermentträger erklärte.

Eine weitere Bestätigung der von uns gefundenen Tatsache, daß der Fermentgehalt der polynukleären Leukocyten und damit die Autolyse keine charakteristische Eigenschaft leukämischen Blutes ist, sondern auch dem normalen Blut zukommt, lieferte Pfeiffer [43], der bei

der Autolyse leukocytischen Blutes durch den Nachweis unkoagulierbaren Stickstoffes fand, daß lediglich die Zahl, nicht eine supponierte pathologische Beschaffenheit der Leukocyten für den Ausfall des Autolyseversuchs maßgebend ist.

Bevor wir auf die Eigenschaft des proteolytischen Leukocytenfermentes und seine Bedeutung für den menschlichen Organismus näher eingehen, sei nur noch die merkwürdige Tatsache hervorgehoben, die JOCHMANN mit MÜLLER[31] nachweisen konnte, daß außer den Menschen nur noch Affen und im geringeren Maße die Hunde ein proteolytisches Ferment in ihren weißen Blutkörperchen besitzen, das gleich starke heterolytische Eigenschaften wie das des Menschen zeigt. Von den 17 Affen, die wir zur Verfügung hatten, besaßen die Anthropoiden ein besonders starkes Leukocytenferment, während die Halbaffen schon wenig davon enthielten. Daß aus diesem Resultat gewisse Unterschiede in der Eiterbeschaffenheit einiger Tiere sich leicht erklären, sei hier nur angedeutet durch die Gegenüberstellung des zähen, bröckeligen Kanincheneiters und des flüssigen Hundeeiters, dem Leukocytenferment zukommt.

Reindarstellung und Eigenschaften des Fermentes. Um die Eigenschaften des proteolytischen Leukocytenfermentes genauer studieren zu können, war es nötig, es in möglichst reiner Lösung darzustellen. Es geschah dies durch die Untersuchungen von JOCHMANN & LOCKEMANN.

Eiweißverdauendes Enzym aus Leukämieblut, das vermutlich identisch war mit dem Leukocytenferment, hatte bereits ERBEN[26] dargestellt, indem er Plasmaleukocytengemisch mit Alkohol fällte und nach mehrmonatlichem Stehen den Alkoholniederschlag mit Glyzerin extrahierte. Verdauungsversuche mit diesem Glyzerinextrakt ergaben, daß er Fibrin in 3-proz. Salzlösung gut verdaute.

Auch SCHUMM[46] stellte bei der myelogenen Leukämie aus dem Blut durch Fällen mit Alkohol und nach 6-wöchentlichem Stehen durch Extrahieren mit Glyzerin eine Fermentlösung her, die bei alkalischer Reaktion nach Sodazusatz Kasein gut verdaute.

Da das Ferment außer in den Leukocyten des Blutes hauptsächlich in der Milz, im Knochenmark und im Eiter in größerer Menge enthalten ist, entsprechend dem Gehalt an polynukleären Leukocyten, so haben JOCHMANN & LOCKEMANN versucht, sowohl aus normalem menschlichen Knochenmark, wie auch aus Milz (normaler und leukämischer) und Eiter ein Ferment zu gewinnen. Das Knochenmark wurde durch Auspressen von menschlichen Rückenwirbeln am Schraubstock leicht gewonnen. Für Eiter verwandten wir teils von Kokkenabszessen herstammenden, teils sterilen, durch Terpentininjektion beim Menschen gewonnenen, an polynukleären Leukocyten reichen Eiter.

Die von JOCHMANN & LOCKEMANN angewandte Methode führte erheblich schneller zum Ziel, wie das von ERBEN & SCHUMM benutzte Verfahren zur Gewinnung des Fermentes bei der Leukämie. Benutzt wurde dabei die Erfahrung, daß hohe Temperaturen die Autolyse der fermenthaltigen Organe außerordentlich beschleunigen, so daß das Ferment nach Zugrundegehen der Leukocyten schnell frei wird. Das Ausgangsmaterial wurde deshalb stets erst 24—48 Stunden der Autolyse im Brütschrank bei 55° ausgesetzt und hierauf in folgender Weise verarbeitet:

Das betreffende Autolysat wurde zunächst mit der mehrfachen Menge (ungefähr 5-fach) eines Gemisches von 2 Teilen Alkohol und 1 Teil Aether verrührt, um die fettartigen Stoffe herauszulösen, bzw. die eiweißartigen Verbindungen zu fällen. Nach 1-tägigem Stehen wurde filtriert, der Rückstand zunächst zur Verdunstung von Alkohol und Aether auf Ton ausgebreitet und dann mit einer entsprechenden Menge (bei flüssigem Ausgangsmaterial mit etwa $^1/_4$ Volumen) Glyzerin und der gleichen Menge Wasser innig verrieben, nach 1—2-tägigem Stehen im Dunkeln wurde auf einem Büchnerschen Trichter abgesaugt und das klare Filtrat in die 5—6-fache Menge eines Alkoholäthergemisches (2:1) unter Umrühren allmählich eingegossen. Der dabei entstehende weißliche Niederschlag, welcher sich allmählich an dem Boden des Becherglases ziemlich fest ansetzt, wurde nach dem Abgießen der darüberstehenden Alkoholätherlösung auf Ton aufgebracht und im Vakuumexsikator über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet. Dabei färbt er sich gelbbraun und geht nur, besonders in dickeren Schichten, sehr allmählich in trockenen zerreibbaren Zustand über.

Das so gewonnene Produkt, welches das Enzym enthält, ist etwas hygroskopisch. Es löst sich beim Zerreiben mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung mit bräunlicher Farbe. Die Verdauungskraft des erhaltenen Präparates wurde nach verschiedenen Methoden geprüft.

Verdauungsproben. Bringt man ein Tröpfchen der Lösung auf eine Löffler-Serum-Platte und setzt sie 24 Stunden einer Temperatur von 55° aus, so entstehen überall an der Stelle der Tröpfchen tiefe Dellen als Ausdruck der eiweißlösenden Wirksamkeit des Fermentes.

Fibrinflöckchen werden durch die Fermentlösung gut verdaut, ebenso erstarrte Gelatine, Eiweiß-Scheibchen sowie die erstarrten Sera der verschiedensten Tierarten (Rind, Hammel, Pferd, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen). Wir prüften die Fermentlösung weiterhin mit der für die Untersuchung proteolytischer Kräfte schon länger bekannten Kaseinprobe.

Von dem getrockneten Enzym wurde 0,1 g in 5 ccm Wasser gelöst (= 2 Proz.) und mit 10 ccm gekochter Milch unter Zusatz von 0,1 g Soda und einigen Tropfen Chloroform im verschlossenen Reagenzrohr im Brutschrank bei 37° aufbewahrt. Ein Kontrollrohr war in der entsprechenden Weise nur statt der Enzymlösung mit 5 ccm Wasser beschickt. Nach zweitägigem Stehen werden beide Proben mit Essigsäure angesäuert, wobei die mit Enzym versetzte Lösung gleichmäßig trübe blieb, während die andere sogleich Kasein abschied. Nach dem Aufkochen und Filtrieren wurde mit der Biuretreaktion geprüft. Dabei ergab die Enzymprobe stark purpurviolette Färbung, die Kontrollprobe färbte sich nur schwach bläulichviolett.

Die Fermentlösung verdaute also bei alkalischer Reaktion gut das Kasein.

Von größter Wichtigkeit war ferner der Nachweis, daß das Ferment bei der Verdauung von Peptonlösungen Tyrosin bildet.

25 g Wittepepton wurden in heißem Wasser gelöst, die Lösung nach dem Abkühlen mit normaler Salzsäure bis zur neutralen Reaktion (auf Lackmuspapier) versetzt (6—7 ccm) und nach Hinzufügen von 1,5 g Soda mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt und filtriert. Etwa 10 ccm dieser Lösung wurden mit einigen Kubikzentimeter der möglichst konzentrierten Enzymlösung vermischt, filtriert und unter Zusatz einiger Tropfen Chloroform im geschlossenen Glasgefäß bei 37° aufbewahrt. Die gleiche Menge Peptonlösung ohne Enzymzusatz, nur mit etwas Chloroform versetzt, kam zur Kontrolle in den Brutschrank. Nach mehrtägigem Stehen (5—7 Tage) zeigten sich in der mit Ferment versetzten Lösung kleine Knollen, welche sich unter dem Mikroskop als büschel- oder kugelförmige Konglomerate nadelförmiger Kristalle erwiesen, wie sie für Tyrosin charakteristisch sind.

Parallelproben mit Pankreatin ergaben (schon nach etwa einem Tage) genau dieselbe Erscheinung des Auftretens der charakteristischen Tyrosinknollen.

Die zur Kontrolle in den Brutschrank gestellte Peptonlösung war unverändert geblieben. Auch die Erhitzungsprobe mit MILLONS Reagens gab positive Resultate (Rotfärbung).

Leucinkugeln konnten unter dem Mikroskop nicht beobachtet werden, jedoch ergab eine Probe der Lösung mit Kupfersulfat die charakteristische blaue Farbe, die auch beim Kochen beständig war.

Die Bildung von Tryptophan in der mit Enzym versetzten Peptonlösung konnte durch die bei Zusatz von Bromwasser entstehende rosarote Färbung konstatiert werden.

Außerdem wurde Ammoniak nachgewiesen. Einige Tropfen der mit Enzym behandelten Peptonlösung mit Wasser verdünnt, gaben mit NESSLERS Reagens deutlich gelbbraune Färbung.

Nach diesen Verdauungsproben muß eine außerordentlich weitgehende Aehnlichkeit in der Wirksamkeit des Leukocytenfermentes und des Pankreastrypsins konstatiert werden. Alle Spaltungsprodukte, die wir bei der Verdauung von Pepton durch Pankreatin erhielten, wurden auch durch des Leukocytenferment hervorgebracht. Wir sind daher der Anschauung, daß das Trypsin der Leukocyten dem Pankreastrypsin außerordentlich nahe verwandt, wenn nicht mit ihm identisch ist. Die sichere Feststellung der Identität wäre nur durch Verdauungsproben mit künstlichen Polypeptiden zu erreichen.

Resistenz gegen Erhitzen. Außerdem wurde auch das Verhalten des Fermentes bei verschiedenen Hitzegraden untersucht. Während ich schon früher mit MÜLLER zusammen festgestellt hatte, daß das Ferment im Eiter etwa bei 70° Erhitzung zugrunde geht, ergab die Prüfung des trocken erhitzten Fermentpulvers, daß sich die Verdauungswirkung von 75° an sukzessive abschwächt, aber noch bei 95° in Spuren erhalten wår. Bei 100° wurde jede Fermentwirkung zerstört.

Der Einfluß verschiedener Reagenzien. Die günstigste Reaktion für das Zustandekommen der eiweißverdauenden Wirksamkeit des Fermentes ist eine schwach alkalische, doch tritt auch bei schwach saurer Reaktion noch Dellenbildung auf.

Karbolsäure, Essigsäure, Pikrinsäure hindern die Verdauung nicht. Auch das Ferment vermag die Wirksamkeit des Erregers nur wenig zu hindern.

Fermenthaltige menschliche Organe, wie z. B. leukämische Milz, verlieren bei der Aufbewahrung in 10-proz. Formalinlösung ihr Verdauungsvermögen nicht, sondern können sie 10—15 Jahre und länger behalten.

Es geht also aus dem Gesagten hervor, daß das Leukocytenferment ein sehr widerstandsfähiger Körper ist, der den meisten Reagenzien gegenüber seine Verdauungsfähigkeit bewahrt.

Vorkommen und Bedeutung des Fermentes unter normalen Verhältnissen.

Bevor wir auf das Vorkommen eines Fermentes unter normalen und pathologischen Verhältnissen eingehen, muß noch kurz besprochen werden, welche von den polynukleären Leukocyten im besonderen die Träger des Fermentes sind, die neutrophilen oder die eosinophilen. Unsere Untersuchungen machen es sehr wahrscheinlich, daß nur die neutrophilen Leukocyten in Betracht kommen.

Außer den Menschen besitzen, wie erwähnt, nur noch Affen und Hunde verdauende Leukocyten. Nach PAPPENHEIM sind es nun gerade diese Tierarten, die weiße Blutzellen mit echt neutrophiler Granulierung besitzen. Schon

aus diesem Zusammentreffen konnte man annehmen, daß neutrophile Granulationen und proteolytische Wirksamkeit zueinander in Beziehung stehen. Außerdem konnte Erben zeigen, daß bei der Bebrütung von Leukocyten bei 37° zuerst neutrophile Leukocyten zerfallen und bis auf die Kerne zugrunde gehen, während die eosinophilen noch lange gut erhalten bleiben. Die Träger des Fermentes fallen naturgemäß in erster Linie seiner Wirksamkeit zum Opfer.

Daß aber auch ungranulierte basophile myeloide Zellen Fermentwirkung besitzen, konnte Jochmann mit Ziegler[32] zusammen in einem Falle von akuter Leukämie zeigen. Wir fassen daher den großen Ehrlichschen Lymphocyten nicht als Lymphocyten, sondern als Angehörigen der myeloiden Reihe auf.

Das Ferment ist im Körper naturgemäß überall dort zu finden, wo polynukleäre Leukocyten der genannten Art in großen Mengen zerfallen. Unter normalen Bedingungen finden wir es daher in nachweisbarer Menge nur in wenigen Se- und Exkreten des Menschen.

Einen geringen Gehalt an proteolytischem Ferment zeigt der Speichel, offenbar in Zusammenhang mit den als Leukocyten aufzufassenden Speichelkörperchen. Ob dem Ferment hier irgendwelche Bedeutung für die Verdauung zukommt, läßt sich schwer sagen, doch ist es kaum wahrscheinlich, da die Fermentmenge eine relativ geringe ist.

Außerdem konnten wir es im Kolostrum nachweisen. Dieser Befund, der regelmäßig zu konstatieren ist, war insofern von Interesse, als dadurch die Czernysche Auffassung von den Kolostrumkörperchen als Leukocyten eine Stütze bekam und bestätigt werden konnte. Die Verdauungskraft des Kolostrums beginnt ungefähr im 7. Monat, in den ersten Tagen des Wochenbettes ist sie am größten. Noch bis zum 11. Tage des Wochenbettes konnte ich in den ersten aus der Brust ausgepreßten Tröpfchen Ferment nachweisen. Ganz entsprechend dem Auftreten von Kolostrumköreprchen verliert sich nach mehrtägigem Stillen die Fermentbildung, jedoch tritt sie sofort wieder auf, sobald das Stillen plötzlich sistiert wird. Es tritt also, ganz allgemein gesprochen, immer dann auf, wenn Milchbildung mit unterlassener Sekretentleerung zusammentrifft.

Es ist danach wahrscheinlich, daß die Leukocyten des Kolostrums als Träger eines proteolytischen Fermentes die Eiweißstoffe der stagnierenden Milch abzubauen und der Resorption wieder zugänglich zu machen haben.

Auch im Lochialsekret konnte Jochmann[57] fast regelmäßig das Leukocytenferment in starker Intensität nachweisen. Dabei zeigte sich, daß es am stärksten war am zwölften bis vierzehnten Tage, aber auch schon in den ersten Tagen (vom zweiten Tage an) deutlich nachweisbar war. Daß es nicht schon am ersten Tage sich zeigt, ist wohl in der Hauptsache dadurch bedingt, daß noch zu viel flüssiges Blut beigemischt ist, das natürlich eine hemmende Wirkung auf das Ferment ausübt. Ich bin der Meinung, daß dem Ferment für die schnelle Reinigung der Placentarstelle wie auch sonst bei der Reinigung großer Wundflächen eine gewisse Bedeutung zukommt.

Bedeutung des Fermentes für die Pathologie. Unter pathologischen Verhältnissen tritt das Ferment überall dort in Wirksamkeit, wo eine größere Leukocytenansammlung stattfindet, also in erster Linie bei Entzündungen und Eiterungen. So sehen wir, daß die Lymphdrüsen, die normalerweise wegen des Fermentmangels der

Lymphocyten keine Verdauungskraft entfalten, sofort verdauende Wirkung zeigen, sobald Entzündungsprozesse darin Platz greifen. So verdauen entzündlich geschwollene Lymphdrüsen bei sekundären Kokkeninfektionen im Verlaufe von Scharlach, Diphtherie, Masern usw. zum Teil recht lebhaft die Serumplatte.

Anders ist es dagegen mit den rein tuberkulösen Lymphdrüsenerkrankungen. Bleibt hier die Affektion ohne Mischinfektion, so tritt keine Verdauungswirkung auf. Treten Streptokokken oder andere Eitererreger hinzu, so kommt es auch hier zur Zuwanderung multinukleärer Leukocyten und damit zur Fermentwirkung.

Interessant ist auch das Verhalten der Lymphdrüsen bei der myelogenen Leukämie. Hier konnte Jochmann mit Ziegler[33] zusammen feststellen, daß der Grad der myeloiden Umwandlung einer Lymphdrüse, der durch mikroskopische Untersuchung bei Schnittpräparaten erwiesen war, parallel geht mit dem Grade der Verdauungskraft, den die Drüsen besitzen. Wenn keine oder nur spärliche myelocytäre Zellen vorhanden waren, blieb die Verdauungswirkung aus. Bei partieller myeloider Umwandlung trat die Verdauung nur in mäßiger Intensität ein, und bei totaler Umwandlung waren die durch die Lymphdrüsen erzeugten Verdauungserscheinungen ebenso stark wie die des Knochenmarks.

Die Schwellung der Lymphdrüsen bei der lymphatischen Leukämie sowie bei der Hodgkinschen Krankheit ist naturgemäß nicht von Fermentwirkung begleitet.

Unter den pathologischen Sekreten enthält die größte Menge des Fermentes der Kokkeneiter. Jeder Tropfen davon ruft eine Dellenbildung auf der Serumplatte hervor, ja, selbst bei Verdünnung des reinen Eiters mit physiologischer Kochsalzlösung bis zum 700-fachen ist häufig noch deutliche Verdauungswirkung zu erkennen. Das Eiterserum, das beim Zentrifugieren sich oberhalb der Leukocyten absetzt, enthält ebenfalls viel Ferment, weil hier das ursprünglich vorhandene Antiferment des Blutserums abgesättigt ist durch die überwiegende Menge des Fermentes. Die Rolle, die das Ferment bei Eiterungen spielt, besteht wohl hauptsächlich darin, die zerfallenen Leukocyten und nekrotischen Gewebsträger zu verflüssigen und zur Resorption vorzubereiten. Ferner hat es die durch die bakterizide Kraft der Leukocyten abgetöteten Bakterien zu verdauen. Eine weitere, dem Ferment zufallende Tätigkeit ist die Arrosion und schnelle Einschmelzung der Gewebe, die wir bei ausgedehnten Eiterungen, Phlegmonen, großen Abszessen, ferner bei Empyema necessitatis usw. beobachten. Der Vorgang wird dabei in der Regel so verlaufen, daß das dem Eiter benachbarte Gewebe zunächst einer Nekrose verfällt infolge der überhaupt zur Eiterung führenden Faktoren, mögen sie toxischer oder bakterieller Natur sein, und daß dann erst das abgestorbene Gewebe den heterolytischen Kräften des Fermentes erliegt. Gesundes, gut vom Blut durchströmtes Gewebe dürfte wegen seines Antifermentgehaltes sehr lange diesen Verdauungskräften widerstehen.

Ein wichtiger Unterschied besteht in dem Verhalten tuberkulösen Eiters zu anderen Eitersorten. Wie Jochmann & Müller[38] gezeigt haben, entbehrt rein tuberkulöser Eiter des Fermentgehaltes völlig, so daß dieser Unterschied geradezu als differentialdiagnostisch wertvoll bezeichnet werden konnte. Die Bedeutung dieses Verfahrens bedarf freilich insofern der Einschränkung,

als wir sagen müssen, daß der negative Ausfall der Untersuchung auf der Serumplatte wohl mit Sicherheit beweist, daß es sich um einen tuberkulösen Prozeß handelt, während positiver Ausfall sowohl von Kokkeneiter hervorgerufen wird, als auch von solchen tuberkulösen Eiterungen, die mit Mischinfektionen einhergehen oder die bereits mit Jodoformglyzerin oder ähnlichem behandelt sind. Es stellte sich nämlich heraus, daß Eiter aus tuberkulösen kalten Abszessen so lange der Verdauungskraft entbehrte, als der Prozeß noch unbehandelt war. Wurde Jodoformglyzerin eingespritzt, so zeigte der danach entnommene Eiter alsbald Fermentwirkung. Dieses Verhalten erklärt sich sehr einfach dadurch, daß im reinen tuberkulösen Eiter die Lymphocyten überwiegen und die multinukleären Leukocyten ganz in den Hintergrund treten, während durch die Jodoformglyzerinbehandlung ein starker Reiz auf die Gewebe ausgeübt wird, der zu einer Herbeiführung reichlicher Mengen von multinukleären Leukocyten führt, so daß nun eine ausgiebige Fermentbildung eintreten kann.

Diese Beobachtung deckt sich mit Anschauungen, die Heile [13] schon früher auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen ausgesprochen hat. Bei Mischinfektionen tuberkulöser Prozesse mit Eitererregern treten ebenfalls reichlich multinukleäre Leukocyten auf, so daß es auch hier zur Fermentwirkung kommt. Wir fanden daher in tuberkulösen Fisteln meist verdauenden Eiter, weil hier die Kommunikation mit der Außenwelt fast stets Mischinfektion bedingt. Differentialdiagnostisch wichtig ist der Unterschied besonders bei Empyemen und Gelenkeiterungen oder dgl., weil hier geschlossene Höhlen vorliegen, wo eine Mischinfektion nicht so häufig aufzutreten pflegt.

Bedeutung für die Resorption. Wir müssen wohl annehmen, daß das Ferment überall dort im Körper seinen Zweck erfüllt, Eiweiß zur Verdauung und damit zur schnelleren Resorption zu bringen, wo abgestorbenes Gewebe vorhanden ist, und wo sich Fibrin als Ausscheidungsprodukt von Entzündungen gebildet hat.

Daß es bei der Lösung von Pneumonien die Fibrinmassen zur Verflüssigung bringt und abbaut, hatte schon Friedrich Müller [42] erkannt. Wir müssen uns dabei vorstellen, daß im Stadium der grauen Hepatisation eine größere Menge Leukocyten zerfällt, wobei das entstehende Ferment sowohl die Reste der zerfallenen Fermentträger spaltet, wie auch das vorhandene Fibrin. Die Tatsache, daß die normale Umgebung nicht durch dasselbe Ferment angegriffen wird, hat darin seinen Grund, daß dieselbe fortwährend von antifermenthaltigem Blut durchspült wird, so daß sie gegen die Verdauung geschützt ist.

Ein Spiegelbild von den fermentativen Vorgängen in der Lunge erhalten wir durch die Betrachtung des Antifermentgehaltes im Blut und Harn im Verlaufe der croupösen Pneumonie. Die Menge des in das Blut eintretenden Fermentes hat Bittorf [23] dadurch zu bestimmen versucht, daß er nach unserer Methode den Antifermentgehalt des Blutes feststellte, um daraus auf die Menge des Fermentes zu schließen. Er fand dabei, daß bei typisch verlaufenden Fällen im Anfang der Lösung die tiefste Senkung des Hemmungsgehaltes vorhanden war, entsprechend der vermehrten Fermentmenge, und späterhin bisweilen eine reaktive Antifermentvermehrung sich einstellte.

Diesen Verhältnissen entsprechend zeigt sich auch bei der Untersuchung des Harns ein Uebergang von tryptischem Ferment. Der Urin vermag nach Bittorf zur Zeit der Lösung der Pneumonie Fibrin vollkommen aufzulösen, während er vorher höchstens in Spuren solche Eigenschaften besitzt.

Weiterhin spielt das Ferment vermöge seiner fibrinlösenden Eigenschaft aller Wahrscheinlichkeit nach eine Rolle bei der Resorption eiweißreicher Exsudate, die mit ausgedehnten Fibrinbildungen einhergehen, serofibrinösen Gelenkergüssen, Pleuritiden usw.

Daß überhaupt überall, wo es sich um Resorption von Zelltrümmern handelt, nach Wunden, Quetschungen und dgl. das proteolytische Leukocytenferment eine große Rolle spielt, ist von vornherein klar. Ob dabei die größere Menge von Zelltrümmern erst durch Phagocytose aufgenommen wird, um weggeschleppt und dann teils intracellulär, teils nach Zerfall der Zellen verdaut zu werden, oder ob nicht ein großer Teil schon durch das an Ort und Stelle infolge des Leukocytenzerfalls freiwerdende Ferment aufgespalten und zur Resorption geführt wird, ist schwer zu entscheiden. Ich meine jedoch, daß die letztgenannte Form der Verdauung etwas mehr Beachtung als bisher verdient.

Die Tatsache, daß dort, wo nekrotische Gewebsteile lange unverändert bleiben, wie bei Lungeninfarkten und ischämischen Infarkten anderer Organe, das Fernbleiben der fermenttragenden Leukocyten die Schuld an der mangelnden Resorption ist, erkannte bereits F. Müller. Solche Teile schrumpfen dann allmählich und werden vom Bindegewebe ersetzt, wenn sie nicht durch die Fermente einwandernder Bakterien aufgelöst werden.

Im Zusammenhang mit der Resorption kann hier noch einer weiteren Rolle des Leukocytenfermentes gedacht werden, die für die Pathologie von Interesse ist; ich meine seine Bedeutung für das Zustandekommen der Peptonurie. Ueberall dort, wo Leukocyten zerfallen und Ferment frei wird, werden Eiweißstoffe in Albumosen übergeführt, die ins Blut und in den Harn übergehen können.

Ausschließlich auf die Wirkung des Fermentes zurückzuführen ist die pyogene Form der Peptonurie bei eitriger Pleuritis, Bronchoblennorhöe, Lungenabszessen, Knochenmarkeiterungen usw.

Bedeutung des Fermentes für die Autolyse.

Durch die Arbeiten Salkowskys und seiner Schule wissen wir, daß fast alle Organe, wenn man sie unter aseptischen oder antiseptischen Kautelen (Toluolzusatz oder dgl.) im Brütschrank hält, einer regressiven Metamorphose verfallen, wobei die Eiweißstoffe in weitgehendster Weise gespalten werden und Leucin, Tyrosin, reduzierende Zucker usw. namentlich aber Ammoniak gebildet werden. Man nimmt an, daß für diese Eiweißspaltung besondere, jedem Organ eigentümliche Fermente vorhanden sind, die sogar eine gewisse Spezifizität besitzen. So zeigte Jacobi[30] z. B., daß autolysierter Lebersaft die Eiweißsubstanzen des Lungengewebes nicht anzugreifen vermag.

Von einer Bedeutung des proteolytischen Fermentes für die Autolyse zu sprechen, ist eigentlich eine Ungenauigkeit, da streng genommen ja eigentlich nur die Verdauung der Leukocyten selbst durch ihr eigenes Ferment die Bezeichnung der Autolyse verdient. Aber

schon bei der Autolyse von Kokkeneiter sehen wir, daß das Ferment nicht nur die eigenen Wirte, die multinukleären Leukocyten verdaut, sondern auch die Lymphocyten, die Fibrinflocken und die roten Blutkörperchen, die dem Eiter beigemischt sind. Die Selbstverdauung des Eiters unter dem Einfluß des Fermentes geschieht unter Bildung von Leucin, Tyrosin, Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Ammoniak.

Wie wichtig das Ferment für die Eiterautolyse ist, zeigt der Umstand, daß der des Fermentes ermangelnde tuberkulöse Eiter so gut wie gar keine Selbstverdauung besitzt, während frischer Kokkeneiter, wenn man ihn bei 55° im Reagenzglas ohne jeden Zusatz stehen läßt, sich mehr und mehr verflüssigt, wobei die Eiterzellen verschwinden. Es sammelt sich bei den aus einem kalten Abszeß stammenden Proben tuberkulösen Eiters nach 24 Stunden über einem reichlichen, weißgelblichen und krümeligen Bodensatz eine klare durchsichtige, gelatinös erstarrende Masse an, die zur Eintrocknung neigt. Tuberkulöser Käse zeigt dementsprechend so gut wie gar keine Autolyse.

Die Selbstverdauung des Knochenmarks und der Milz wird durch dasselbe Ferment bewirkt. Wie sehr die Autolyse dieser Organe durch die Menge des vorhandenen Fermentes beeinflußt bzw. beschleunigt wird, zeigt der Vergleich zwischen der Autolyse normaler und leukämischer Milz.

Setzt man die Milz bei 55° ohne jeden Zusatz der Selbstverdauung aus, so kann man beobachten, wie fabelhaft schnell das Ferment die Auflösung des Organes bewirkt und um wieviel schneller Milzen von myelogener Leukämie verdaut werden als normale oder von anderen Krankheiten herrührende (Jochmann[14]). Ueber kindskopfgroße, harte, leukämische Milzen sind nach 20-stündigem Aufenthalt im Brütschrank bei 55° vollkommen aufgelöst und in eine dunkelrote Flüssigkeit verwandelt, auf der nur der bindegewebige Ueberzug des Organs schwimmt. Das Autolysat zeigt dabei starke proteolytische Wirksamkeit auf der Serumplatte. Bei normalen Milzen dauert die Verflüssigung etwas länger, doch ist sie nach 30—40 Stunden auch stets vollendet. Ließ ich dann das Autolysat, das bei der benutzten hohen Temperatur (55°) meist steril ist, gut verschlossen einige Tage bei Zimmertemperatur stehen, so konnte ich reichlich Tyrosin, Leucin und Ammoniak darin nachweisen, und zwar ebenso im Autolysat der normalen Milz wie in dem der leukämischen.

Mit besonderer Geschwindigkeit wurden bei meinen Versuchen auch die Milzen mit akuter Hyperplasie bei den verschiedenen Formen von Sepsis verflüssigt. Ein gewisser Grad von Weichheit und Zerfließlichkeit der Pulpa gehört bei solchen septischen Milzen ja zum charakteristischen Sektionsbefund. Man spricht von pulpöser Milz, und es liegt nahe, für diese weiche Beschaffenheit die Wirkung der in solchen Milzen angesammelten multinukleären Leukocyten verantwortlich zu machen. Soll das geschehen, so muß zuerst erklärt werden, warum die Milz bei myelogener Leukämie trotz ihres großen Gehaltes an Fermentträgern und einer bei 50° so rapid einsetzenden Autolyse bei der Autopsie meist von derber Konsistenz ist, im Gegensatz zur zerfließlichen, septischen Milz. Der Grund scheint mir darin zu liegen, daß bei der Milz von Sepsisfällen die zahllosen, meist darin nachweisbaren Eitererreger, Streptokokken und Staphylokokken, eine Schädigung der Leukocyten herbeigeführt haben, die sich durch Verfettung und Zerfall der Zellen auch mikroskopisch deutlich nach-

weisen läßt. Auf diese Weise wird eine relativ große Menge von Ferment frei, die schon gegen Ende des Lebens ihre verdauende Wirksamkeit entfaltet und bald nach dem Tode, wenn sich das Ferment der übrigen abgestorbenen Leukocyten nun hinzu addiert, die Pulpa immer weicher und zerfließlicher werden läßt. Daß übrigens auch vergleichende Untersuchungen der Eiweißspaltungsprodukte in den Autolysaten leukämischer Milzen einerseits und akut hyperplastischer, septischer Milzen andererseits ein Bild von ihrer annähernden gleich schnellen Autolyse gibt, lehrte ein Befund von SCHUMM, der bei der achttägigen Autolyse einer Milz in einem Fall von eitriger Peritonitis (nach Perityphlitis) annähernd dieselbe Menge nicht koagulierter Stickstoffsubstanzen fand, wie bei einer leukämischen Milz.

Die oben erörterte Tatsache, daß auch normales Blut Autolyse zeigt infolge der Tätigkeit des Leukocytenfermentes, macht es wahrscheinlich, daß das Ferment auch bei der Autolyse der stark durchbluteten Organe, wenn auch nicht in erster Reihe, beteiligt ist. Es war, um diese Annahme zu bekräftigen, notwendig, zu erweisen, daß die von JACOBI angenommene Spezifität der autolytischen Fermente für das proteolytische Leukocytenferment nicht zutrifft, daß es vielmehr imstande ist, die verschiedensten Organe durch Heterolyse anzugreifen.

Daß der Eiter, also die Leukocyten, imstande sind, verschiedene Organe zur Auflösung zu bringen, zeigte FR. MÜLLER. Von einem Stückchen Lunge, das mit Eiter versetzt war, blieb nach ein- bis zweitägigem Stehen im Brütschrank fast nur das elastische Gewebe und etwas Bindegewebe übrig. Muskelfasern wurden vom Eiter unter Verlust der Querstreifung stark verändert. Selbst Gehirnsubstanz erlitt zwar keine Erweichung, aber Erscheinungen einer bedeutenderen Veränderung. JOCHMANN[14] machte ganz ähnliche Versuche mit der rein hergestellten Fermentlösung, die er möglichst wenig verdünnte, um recht wirksame verdauende Kräfte zu erzielen. Dabei zeigte sich, daß Lungenstückchen nach einigen Tagen Bebrütung bei 55^0 in wirksamer Fermentlösung Veränderungen ganz derselben Art zeigten, wie das FR. MÜLLER als durch Eiter hervorgerufen beschrieben hatte, und daß Muskelstückchen fast völlig verdaut waren.

Weitere Versuche zeigten, daß auch Organstückchen (Lunge, Herz, Leber, Milz), die vorher im Wasserbade $^1/_2$ Stunde auf 70^0 erhitzt waren, um die in ihnen enthaltenen eigenen autolytischen Fermente abzutöten und deren Wirkung auszuschalten, von der Fermentlösung stark verändert wurden, wobei sich nach einigen Tagen Ammoniak nachweisen ließ.

Es konnte also dadurch gezeigt werden, daß das Leukocytenferment die verschiedensten Organe anzugreifen und zu verdauen vermag, also bei der Autolyse der meisten Organe eine nicht unbeträchtliche Rolle spielen dürfte.

Fieber. Die Beziehungen des proteolytischen Leukocytenferments zum Fieber stellte JOCHMANN[14] fest. Ebenso wie das Fibrinferment verursacht auch das Leukocytenferment, wenn man es Versuchstieren, z. B. Kaninchen, subkutan oder intravenös injiziert, Temperaturerhöhung. In der menschlichen Pathologie müssen wir annehmen, daß überall dort, wo größere Fermentmengen sich entwickeln, also dort, wo Leukocyten in größerer Menge zerfallen, Temperatursteigerung dadurch hervorgerufen werden kann.

Hier drängt sich zunächst der Vergleich zwischen den kalten tuberkulösen Eiterungen und denjenigen auf, die durch andersartige Eitererreger bedingt sind. Der reine tuberkulöse Abszeß verursacht in der Regel kein Fieber, weil hier die Beteiligung der polynukleären Leukocyten ganz in den Hintergrund tritt. Das stimmt mit der Tatsache überein, daß Eiter aus rein tuberkulösen kalten Abszessen keine verdauende Wirkung auf der Serumplatte ausübt. Sobald aber Leukocyten in den Abszeß in größeren Mengen hineinkommen, also z. B. nach einer Einspritzung von Jodoform-Glyzerin, zeigen sich leichte Fieberbewegungen, weil das sich entwickelnde Ferment, das zur Beförderung der Resorption zweckdienlich ist, auch gleichzeitig Fieber hervorruft.

Ich glaube, daß bei allen Eiterungen, bei denen Leukocyten die Hauptrolle spielen, das Leukocytenferment an der Entstehung des Fiebers neben den Eitererregern einen nicht unbeträchtlichen Anteil hat, und zwar denke ich mir die Wirkungsweise des Leukocytenfermentes dabei teils direkt, teils indirekt.

Die direkte Wirkung ist bedingt durch die Aufnahme des Fermentes selbst in die Blutbahn, die dann ebenso wie beim Tierversuch eine Wärmesteigerung nach sich zieht. Die indirekte Wirkung ist bedingt durch die Aufnahme von Stoffwechselprodukten, die durch die Tätigkeit des Fermentes entstehen. Wir wissen aus dem besprochenen chemischen Teil, daß das Ferment eine tryptische Wirkung ausübt und Eiweißkörper in sehr weitgehender Weise (bis zur Entstehung von Leucin und Tyrosin) aufzuspalten vermag.

Aus den Untersuchungen Krehls[35] wissen wir, daß Albumosen fiebererregend wirken, wenn sie in die Blutbahn gelangen. Daß der Leukocyteneiter Albumosen enthält, ist bekannt, ebenso daß bei der Autolyse des Eiters weitgehende Spaltungen des Eiweißes stattfinden, wie aus dem Vorhandensein von Amidosäuren hervorgeht. Wenn das Fieber also bei Eiterungen seine tryptische Verdauungstätigkeit beginnt und teils Eiterkörperchen, teils Fibrin oder nekrotische Gewebsteile verdaut, so werden dabei auch Albumosen frei, die ihrerseits ebenfalls Fieber erzeugen können, wenn sie zur Resorption gelangen.

Ein gewisser Anteil der fiebererregenden Tätigkeit des Fermentes bei allen Kokkeneiterungen scheint mir auch dadurch illustriert zu werden, daß nach der Entleerung größerer Eitermengen, z. B. bei abgekapselten Exsudaten, Abszessen oder dgl., das Fieber oft wie mit einem Schlage beseitigt ist. Es werden dabei natürlich auch eine Menge Bakterien nebst ihren Toxinen entfernt, die auch ihren Teil an dem vorliegenden Fieber gehabt haben mögen. Aber es bleibt doch noch eine große Anzahl Bakterien mit ihren Toxinen zurück, die trotz ihrer Anwesenheit nun kein Fieber verursachen. Stockt aber aus irgendeinem Grunde der Abfluß des Eiters, gibt es eine Eiterretention, so steigt das Fieber sofort wieder an, ohne daß die in dem Eiter vorhandenen Kokken eine besonders starke Vermehrung erfahren zu haben brauchen.

Eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt das Leukocytenferment ferner bei dem Auftreten des **aseptischen Fiebers**. Unter diesen Begriff fallen zunächst alle jene Temperatursteigerungen, die schlechthin als Resorptionsfieber bezeichnet werden. Die geringen Temperaturanstiege nach aseptisch ausgeführten Operationen haben ihre Haupt-

ursache meines Erachtens in der teils direkten, teils indirekten Wirkung des Leukocytenfermentes, indem die zur Wundstelle gewanderten und dort zerfallenen Leukocyten ihr Ferment abgeben, das nun zu einem Teil selbst resorbiert wird, zum anderen Teil die Gewebstrümmer auflöst, verdaut und die Aufnahme der Spaltungsprodukte der Eiweißkörper vorbereitet.

Die Tatsache, daß bei vielen subkutanen Verletzungen, großen Quetschungen und Gelenkkontusionen Fieber auftritt, welches nicht durch Bakterien bedingt sein kann, haben schon Gensmer & Volkmann betont. Ich möchte bei dieser Art Fieber ebenfalls dem Leukocytenferment einen großen Urheberanteil zusprechen. Die Zertrümmerung größerer Gewebsmassen bedingt stets eine große Leukocytenzuwanderung, die mit ihrem Ferment die Resorption einleiten und dabei Fieber erzeugen.

Bei subkutanen Frakturen kommt noch hinzu, daß hier auch mehr oder weniger große Knochenpartien zerstört werden, wobei viel fermenthaltige Myelocyten und polynukleäre Leukocyten mit ihren Vorstufen zerfallen und in den Kreislauf gelangen.

Wahrscheinlich ist auch das in vielen Fällen von myelogener Leukämie auftretende Fieber durch das Leukocytenferment bedingt. Schreitet die Krankheit nur langsam fort, so hat der Körper Zeit, die großen Mengen Antiferment zu bilden, die durch Absättigung des durch den vermehrten Leukocytenzerfall entstehenden Fermentes erforderlich sind. Treten aber schubweise Verschlimmerungen auf, die zu plötzlich vermehrtem Leukocytenzerfall führen, so wird die vorhandene Antifermentmenge nicht mehr zur Absättigung genügen und die Fermentresorption wird Fieber veranlassen. Aehnliches ist auch bei der Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen zu beobachten. Man bekommt dabei nicht selten im Anschluß an die Bestrahlung Temperatursteigerungen, die gar nicht anders als durch den vermehrten Leukocytenzerfall erklärt werden können.

Eine weitere physiologisch interessante Eigenschaft des Leukocytenferments, die es mit vielen Fermenten teilt, ist sein Einfluß auf die Gerinnungstendenz des Blutes. Setzt man reines Leukocytenferment zu frisch entleertem Blute zu, so wird die Gerinnungstendenz verringert (Jochmann[14]).

Beziehungen zur allgemeinen Immunität. Einer kurzen Besprechung bedürfen schließlich noch die Beziehungen des Fermentes zur allgemeinen Immunität, die durch Jochmann[58] studiert wurden.

Buchner erklärte bereits seine Alexine, denen er die bakterienfeindliche Kraft des Blutes zuschrieb, als proteolytische Enzyme und faßte als ihre Ursprungsstätte die Leukocyten auf. Der Streit ging lange hin und her, ob die Leukocyten in der Tat diese Alexine zu sezernieren vermochte oder ob dem Serum von vornherein solche Stoffe zu eigen seien.

Daß die Leukocyten bakterizide Stoffe enthalten, darüber kann nach den Untersuchungen von Buchner[59], Hahn[6], Trommsdorff[62], Schattenfroh[60] und von Schneider[61] kein Zweifel sein.

Letzterer extrahierte seine sehr stark wirksamen bakteriziden Stoffe aus lebenden Leukocyten, indem er etwa 5 Proz. aktiven oder inaktivierten Serums zu den in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Leukocyten hinzusetzte und eine halbe Stunde digerierte. Er nannte diese physiologischen Sekretionsprodukte der Leukocyten Leukine.

Es war nun die Frage zu erledigen: Sind diese bakteriziden Leukocytenstoffe identisch mit dem von uns in den normalen menschlichen Leukocyten nachgewiesen proteolytischen Ferment? Und dann ergibt sich die weitere Frage: Haben die Alexine, wie Buchner meint, und wie Metschnikoff wollte, etwas mit dem Leukocytenferment zu tun?

Hahn[6] berichtet,daß es ihm nicht geglückt sei, gleichzeitig Alexinwirkung (d. h. eine durch Erhitzung auf 55^{0} zerstörbare Kraft) und eine proteolytische Wirkung an denselben Eiterproben festzustellen. Daß er bei diesen Eiterproben wohl Alexinwirkung bekam, aber keine proteolytische, lag daran, daß er zur Gewinnung seines steril erzeugten Eiters Tiere benutzte, die nach Jochmanns & Müllers Untersuchungen kein wirksames Leukocytenferment besitzen.

Zur Entscheidung der eben gestellten Fragen empfahl es sich, einen der beiden Stoffe, entweder den proteolytischen oder den bakteriziden zu extrahieren und nun festzustellen, ob ihm auch die Wirksamkeit des anderen zukommt, d. h. also ob sie identisch sind. Für die Möglichkeit einer solchen Identität konnte u. a. die Tatsache sprechen, daß Schattenfroh aus den Leukocyten bakterizide Stoffe extrahierte, die eine Erhitzung von 60^{0} eine halbe Stunde lang gut vertrugen und erst bei höheren Temperaturen zugrunde gingen, Eigenschaften, die dem Leukocytenferment ebenfalls zukommen.

Mannigfach variierte bakterizide Versuche mit der Leukocytenfermentlösung in den verschiedensten Verdünnungen ergaben:

Das proteolytische Ferment der Leukocyten wirkt nicht bakterizid (Jochmann[58]). Diese Tatsache war a priori auch am wahrscheinlichsten, nachdem wir nachgewiesen hatten, daß im Blut des Menschen ein Antiferment existiert, das in der Regel bald das aus den Leukocyten freiwerdende Ferment abzusättigen und zu paralysieren vermag, also auch jede bakterizide Wirkung aufheben würde.

Das proteolytische Leukocytenferment wirkt nicht bakterizid, ist also nicht identisch mit der bakteriziden Kraft der Leukocyten. Dadurch erledigt sich auch sofort die Beantwortung der Frage, ob es mit den Alexinen Buchners etwas zu tun habe. Aber auch auf die Anschauung Metschnikoffs wird durch die Feststellung dieser Tatsache ein Licht geworfen. Metschnikoff unterscheidet bekanntlich zwei Gruppen von Alexinen:

1) ein bakterizides Alexin, die Mikrocytase, die er den Mikrophagen, den polynukleären Leukocyten zuschreibt, und

2) die Makrocytase, ein Produkt der einkernigen, großen protoplasmareichen Lymphocyten, der Makrophagen, das er als ein Blutkörperchen und Zellen lösendes Ferment hinstellt. Die Mikrocytase, das von ihm angenommene Ferment der polynukleären Leukocyten, hält er für ein proteolytisches Enzym, das bakterizid wirkt mit Hilfe von Fixatoren, welche die Verdauung in irgendwelcher Weise vorbereiten. Nachdem jetzt nachgewiesen ist, daß das proteolytische Leukocytenferment jeder bakteriziden Wirksamkeit entbehrt, müssen wir uns die Vorgänge bei der Phagocytose so vorstellen, daß die in die Leukocyten aufgenommenen Bakterien zunächst abgetötet werden durch die bakterizide Kraft der Leukocyten, um erst nachher von dem proteolytischen Ferment ohne Mitwirkung von Komplement verdaut zu werden. Das Ferment vermag abgetötete Bacillen ebenso schnell wie Fibrinflocken oder Eiweiß zu verdauen. Es gilt das jedoch nur

für die gramnegativen Arten. Die grampositiven scheinen einen Schutz zu haben (KANTOROWICZ).

Lebende Bacillen setzen der Verdauung einen ganz erheblichen Widerstand entgegen. Sie vermehren sich sogar noch stark in der Fermentlösung. Es scheint also, als hätten sie eine Art Schutzstoff, der sie vor der Verdauung bewahrt. Ob das ein Antiferment ist, wie es z. B. WEINLAND in dem Körper der Spulwürmer nachgewiesen hat, oder ob eine besondere Eigenschaft der Bakterienhülle diesen Schutz verleiht, konnte ich nicht mit Sicherheit entscheiden. Nach Versuchen von KANTOROWICZ scheinen gewisse Bakterien in der Tat ein Antiferment zu besitzen.

Hämolytische Eigenschaften hat das Leukocytenferment nach den Untersuchungen von JOCHMANN [58] nicht; auch die Frage, ob ihm toxinvernichtende Wirkungen zukommen, wurde in verneinendem Sinne beantwortet. Veranlassung zu dieser Prüfung waren die Feststellungen von CHARRIN und LEVADITI, die gezeigt hatten, daß Pankreassekret imstande ist, Toxine unschädlich zu machen.

Vorkommen und Eigenschaften des Antifermentes.

Bald nach Feststellung der proteolytischen Kräfte der normalen Leukocyten konnten wir im menschlichen Blutserum auch die Anwesenheit eines Hemmungskörpers konstatieren, der die Wirksamkeit des Leukocytenfermentes aufzuheben vermag (JOCHMANN & MÜLLER [31]).

Setzt man zu gut verdauendem Kokkeneiter auf einem Uhrschälchen die 5—10-fache Menge Blutserum und bringt von dieser Mischung Tröpfchen auf die Löfflerplatte, so bleibt jegliche Dellenbildung aus. Bei Zusatz von geringeren Quanten Serums werden die entstehenden Dellen weniger tief, bzw. treten etwas später in die Erscheinung.

Die fermentartige Eigenschaft dieses Hemmungskörpers erhellt durch seine Thermostabilität. Erhitzt man ein hemmendes Serum eine halbe Stunde auf 60° und macht man nun den Versuch, die Verdauungswirkung von Eiter oder abzentrifugierten Leukocyten damit zu verzögern oder aufzuheben, so tritt keinerlei Hemmung auf. Der Versuch fällt dann genau so aus, als hätte man mit Kochsalzlösung, nicht aber mit Serum verdünnt.

Dieses thermostabile Antiferment ist normalerweise in jedem menschlichen Blutserum enthalten; es geht jedoch nicht über in den Liquor cerebrospinalis, in die Frauenmilch und in den Harn.

Zur Beurteilung der Schwankungen des Antifermentgehaltes im menschlichen Blutserum war zunächst der Frage näher zu treten, von welchen Bedingungen die Antifermentmenge abhängt. Die einfachste Vorstellung wäre die gewesen, daß der Antifermentgehalt abhängt von der Produktion der Fermentmenge in der Weise, daß entsprechend größeren Fermentmassen, die im Blute durch Zerfall von Leukocyten entstehen, eine gewisse Menge Antiferment abgesättigt wird, so daß also hohem Fermentgehalt des Blutes geringer Antifermentgehalt entsprechen würde. Andererseits war aber auch die Möglichkeit, daß bei erhöhter Fermentproduktion auch größere Antifermentproduktion stattfindet. Durch Tierversuche war es möglich, über diese Frage einige Aufklärung zu bekommen.

Daß man durch wiederholte Einverleibung von Pankreatin bei Kaninchen den Antifermentgehalt des Blutserums gegen dieses Trypsin zu steigern vermag, war durch ACHALME bekannt. Wir kennen solche künstlich veranlaßte Produktion von Antiferment ja auch durch Versuche mit anderen Fermenten. So erzeugte MORGENROTH ein Antilab durch subkutane Zufuhr kleinerer Dosen von Labferment. SACHS[64] gelang es, Gänse gegen Pepsin zu immunisieren und die antiseptische Wirkung des Serums dieser Tiere zu steigern, und BORDET & GENGOU[65] gelang es, durch Injektion von fibrinfermenthaltigem Serum ein spezifisches Antiferment zu gewinnen.

JOCHMANN & KANTOROWICZ zeigten, daß auch durch wiederholte Einführung des Leukocytenfermentes eine Immunisierung erzielt werden kann. Versuche lehrten, daß der Gehalt des Serums an Antileukocytenferment bis auf das 64-fache des Normalen und vermutlich auch noch höher gesteigert werden kann. Von Wichtigkeit war die Beobachtung, daß die Immunisierung mit Leukocytenferment nicht nur den Antifermentgehalt gegen das eingeführte Ferment steigert, sondern auch gegen Pankreastrypsin immunisiert. Daraus geht mit Wahrscheinlichkeit hervor, daß die beiden Antifermente, das Antileukocytenferment und das Antipankreastrypsin, identisch sind oder sich zum mindesten außerordentlich nahe stehen.

Eine weitere Stütze für die Annahme der wahrscheinlichen Identität wurde durch Absättigungsversuche erbracht. Sättigt man das eine Antiferment mit der genügenden Menge des entsprechenden Fermentes ab, so daß die entsprechende Mischung weder verdauende, noch hemmende Wirkung zeigt, so wird durch diese Absättigung auch die Wirkung des anderen Fermentes aufgehoben. Es geht bei Absättigung des Antipankreatins auch die Wirkung des Antileukocytenfermentes verloren.

Aus der Identität der beiden Antifermente erklärt sich die sonst wenig verständliche Tatsache, daß viele Tierarten (Kaninchen, Meerschweinchen usw.), obgleich ihnen nach unseren Versuchen kein Leukocytenferment zukommt, doch ein mehr oder minder stark wirksames Antiferment gegen menschlichen Eiter besitzen. Seine Anwesenheit erklärt sich leicht durch das Vorhandensein des Pankreastrypsins.

Ob aus der Identität der Antifermente auch auf die Identität zwischen Leukocytenferment und Pankreastrypsin zu schließen ist, möchte ich vorläufig dahingestellt sein lassen, obgleich die Annahme sehr nahe läge und auch die chemischen Eigenschaften recht große Aehnlichkeit haben.

Die genannten Experimente zeigen, daß der Gehalt an antitryptischen Kräften im menschlichen Blutserum mindestens von zwei Zentren aus reguliert wird, nämlich einmal vom Pankreas und zweitens von den polynukleären Leukocyten. Aller Wahrscheinlichkeit nach geben nun aber noch andere proteolytische Fermente des Körpers Anlaß zur Bildung von Antifermenten. So werden von einigen Autoren z. B. auch die bei der Autolyse der einzelnen Organe tätigen, Eiweiß verdauenden Fermente dabei in Betracht gezogen. Die Lehre dieser sehr merkwürdigen Fermente des Körpers ist noch sehr im Fluß. Für eine Reihe von Organen spielt das proteolytische Leukocytenferment, wie ich nachweisen konnte, die Hauptrolle bei der Autolyse der Milz, des Knochenmarkes, des Blutes und des Eiters. Außer-

dem aber gibt es noch eine ganze Anzahl bei der Autolyse in Wirksamkeit tretender proteolytischer Fermente, die zum Teil sogar recht verschieden zu sein scheinen. So zeigte JACOBI[30] daß die proteolytischen Organfermente zum Teil auf das Eiweiß des zugehörigen Organes spezifisch eingestellt sind, dergestalt, daß z. B. die Eiweiß verdauenden Fermente der Leber nicht imstande sind, das Eiweiß des Lungengewebes anzugreifen. Sollten auch diese letztgenannten proteolytischen Fermente Antifermente bilden, was anzunehmen ist, so ist es immerhin fraglich, ob die dann gebildeten Antitrypsine sich so nahe stehen wie das Antileukocytenferment und das Antipankreastrypsin. Es wäre immerhin möglich, daß sie spezifisch eingestellt sind, entsprechend ihren zugehörigen Fermenten, und weiterhin bleibt es sehr fraglich, ob diese Antitrypsine, die auf den Reiz der autolytischen Fermente sich bilden, durch unsere gebräuchlichen Methoden, das Plattenverfahren und die FULDsche Kaseinmethode, nachgewiesen werden können, da diese Methoden ja für den Nachweis heterolytischer Trypsine und ihrer Antifermente ausgearbeitet sind, nicht aber für die Feststellung autolytischer Trypsine.

Ein weiteres proteolytisches Ferment, von dem in letzter Zeit viel geredet wurde und das auch mit der Bildung von Antitrypsin in Beziehung gebracht wurde, ist das proteolytische Ferment, das nach NEUBERG & BLUMENTHAL im carcinomatösen Gewebe wirkt und das als ein heterolytisch wirkendes Ferment anzusprechen ist. Es ist nicht ausgeschlossen, daß dieses Ferment, wenn es in die Blutbahn gelangt, ein Antitrypsin bildet, das wir durch die gebräuchlichen Methoden nachweisen können. Denn nach Analogie des Verhältnisses von Antileukocytenferment und Antipankreastrypsin ist es wahrscheinlich, daß sich die Antifermente der heterolytisch wirkenden Trypsine sehr nahe stehen.

Schließlich wäre noch ein letztes heterolytisch wirkendes proteolytisches Ferment zu nennen, das Ferment der Chorionzotten, das GRÄFENBERG[9] während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft in der Placenta durch das Plattenverfahren nachweisen konnte. Auch dieses ist vermutlich imstande, eine vorübergehende Bildung von Antitrypsin im menschlichen Blutserum zu veranlassen, und könnte zur Erklärung des in den ersten Monaten der Gravidität gesteigerten Antitrypsingehaltes mit herangezogen werden, den GRÄFENBERG beobachtet hat, der aber nach BECKER nicht konstant zu sein scheint.

Nach dem bisherigen können wir also sagen: Der Antitrypsingehalt im menschlichen Blutserum ist in erster Linie vom Leukocytenferment und vom Pankreastrypsin abhängig. In Betracht kommen ferner das Placentaferment und bei Carcinomkranken das proteolytische Krebsferment. Die Mitbeteiligung der autolytischen Organfermente ist fraglich.

Die antitryptische Kraft des Blutserums hat den Zweck, den Körper vor der Selbstverdauung zu schützen. Es besteht eine bestimmte Korrelation zwischen den tryptischen Fermenten des Körpers und dem Antitrypsingehalt. Erfolgt irgendwo im Körper eine vermehrte Bildung von Trypsin, so wird das Uebermaß zunächst durch Antitrypsin abgesättigt, dabei erfolgt also zunächst eine Verminderung des vorhandenen Antitrypsins. Dauert nun aber die pathologische Trypsinbildung fort, so gibt sie einen Reiz für reaktive Antifermentbildung, und dieses erfolgt dann, wie gewöhnlich

bei Reparationsvorgängen (nach dem Weigertschen Ueberregenerationsgesetz), im Ueberschuß. Es kommt also zum vermehrten Antitrypsingehalt. Dazwischen liegen aber alle Uebergänge, so daß wir aus einer einzelnen Bestimmung der antitryptischen Fähigkeit des Blutes nur sehr wenig ersehen. Nehmen wir als Beispiel die myelogene Leukämie. Wir finden dabei in der Regel einen normalen Antitrypsingehalt. Dieser normale Wert hat aber eine ganz andere Bedeutung wie bei einem gesunden Menschen. Während beim gesunden Menschen der Antitrypsinwert gleichmäßig mit ganz geringen Schwankungen derselbe bleibt, hat beim Leukämiker ein fortwährender Kampf stattgefunden zwischen dem proteolytischen Ferment der in Menge zerfallenden Leukocyten und der Antifermentbildung. Die vermehrte Trypsinmenge, die durch den Zerfall der Leukocyten entsteht, hat Anlaß zur verstärkten Bildung von Antiferment gegeben, das aber bald wieder abgesättigt wird durch die immer aufs neue frei werdenden Mengen von Leukocytentrypsin. So kommt lange ein anscheinend normaler Antifermenttiter zustande, bis die Fähigkeit zur Antifermentbildung dem immer neuen Ansturm des durch die großen Massen der Leukocyten erzeugten Trypsins erliegt und plötzlich das Serum selbstverdauende Kraft annimmt. Solche Fälle konnten sowohl Müller wie ich beobachten. Es beweist also der normale Befund des antitryptischen Gehaltes nichts für den Grad der vorausgegangenen Antifermentbildung, weil wir nicht übersehen können, wie hier das Resultat zustande gekommen ist, ob von vornherein normale Verhältnisse vorliegen, oder ob das Ergebnis durch starke Trypsinentwickelung und entsprechend vermehrte Antifermentbildung zustande kommt, wodurch das normale Verhältnis wiederhergestellt wird.

Der verringerte Antifermentgehalt hat seinen Grund in der Regel darin, daß eine Absättigung eines Teiles des vorhandenen Antifermentes durch abnorm große Trypsinmengen erfolgt. Meist wird diese Phase der Verminderung des Antifermentes nur eine vorübergehende Erscheinung sein und einer Vermehrung des Antifermentwertes weichen, da der Körper bald auf den vermehrten Trypsinreiz mit der Mehrbildung von Antitrypsin reagiert. So z. B. bei der Lösung der Pneumonie, wo auf eine Phase der Verminderung eine solche der Vermehrung folgt.

Der vermehrte Antitrypsingehalt ist stets bedingt durch eine Reaktion des Körpers auf einen irgendwo im Körper vorhandenen Trypsinreiz, mag dieser nun durch den Zerfall von polynukleären Leukocyten und das dadurch bedingte Freiwerden von proteolytischem Leukocytenferment verursacht sein oder durch Störungen im Pankreas oder endlich durch die anderen oben besprochenen Fermente.

Wenn wir nach diesen allgemeinen Betrachtungen auf die spezielle Bedeutung der Antitrypsinbestimmung für die Diagnose und Prognose von Krankheiten eingehen, so sind zunächst die Arbeiten von Wiens[9, 10] zu nennen. Dieser Autor fand bei der Phthisis pulmonum durchgehends einen erhöhten Antifermenttiter, eine Tatsache, die ich bestätigen konnte und die auch alle späteren Autoren, z. B. Brieger & Herzfeld, gefunden haben. Seine Erklärung, der ich früher ebenfalls beizutreten geneigt war, daß hier das Zurücktreten der Leukocyten im Gegensatz zu den Lymphocyten den erhöhten Antifermentgehalt bedingt, möchte ich

jetzt bezweifeln. Ich möchte eher glauben, daß hier die beständig vermehrte Sekretion der Schleimhäute in einem Teile der oberen Luftwege und die damit verbundene Leukocytenzuwanderung beständig zur Resorption von geringen Mengen Leukocytenferment führt, wodurch die Antifermentproduktion gesteigert wird.

Weiter studierte Wiens die Schwankungen der Antitrypsinwerte bei Infektionskrankheiten und fand bei denjenigen akuten Infektionskrankheiten, welche mit einer Vermehrung der gelapptkernigen Leukocyten einhergehen, also bei septischen Erkrankungen, Scharlach, Diphtherie, Erysipel in der Regel eine Herabsetzung des hemmenden Titers. Als Ursache sieht er gesteigerte leukocytäre Vorgänge an, die zu einem vermehrten Leukocytenzerfall führen. Eine Steigerung der hemmenden Kräfte sieht Wiens als ein ungünstiges prognostisches Zeichen an, weil das ein Erlahmen der Schutzkräfte des Blutes bedeutet. Hierzu ist folgendes zu bemerken: Die Gesetzmäßigkeit der Wiensschen Angaben über die Schwankungen bei den akuten Infektionskrankheiten konnte nicht bestätigt werden. Klieneberger & Scholz fanden sowohl bei Gesunden als bei Kranken gewisse Differenzen im Hemmungsvermögen, die aber inkonstant waren. Ich konnte zwar bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, bei denen Eiterungen auftraten, z. B. bei Scharlach mit hinzutretenden Drüsenvereiterungen oder bei Erysipel mit Abszeßbildungen, zugleich mit dem Eintreten dieser Komplikationen ein Absinken des Antifermentgehaltes wahrnehmen; dieser verminderte Hemmungstiter wich aber später meist einem erhöhten Antifermentgehalt, um dann wieder zur Norm zurückzugehen; auch Jacob[67] fand bei der Mehrzahl der akuten Infektionen einen erhöhten Antifermentgehalt. Ferner konstatierte Landois[51] bei chronisch septischen Erkrankungen eine Antitrypsinerhöhung, ebenso Becker[66] bei chronisch entzündlichen Prozessen. Wenn wir meine eingangs erwähnten Tierexperimente zur Erklärung heranziehen, so liegen die Verhältnisse bei diesen mit leukocytären Verfallsvorgängen einhergehenden Krankheiten zweifellos so: Durch den Zerfall einer abnorm großen Zahl von Leukocyten wird proteolytisches Ferment in großer Menge frei, das ins Blut übergeht und hier zunächst durch einen Teil des vorhandenen Antifermentes abgesättigt wird. Auf diesem Wege wird ein gewisses Quantum Antitrypsin verbraucht, und wir finden eine Herabsetzung des Hemmungstiters. Auf diese Phase wird nach verschieden langer Zeit ein gegen die Norm gesteigerter Antitrypsinwert auftreten, da der Reiz der abnorm großen Trypsinmenge eine reaktive Vermehrung des Antifermentes bedingt, und schließlich wird der normale Gehalt sich wieder einstellen. Zwischen diesen Phasen werden nun natürlich allerlei Uebergänge liegen, je nachdem die Leukocytentrypsinzufuhr schwankt und je nachdem Absättigung oder reaktive Vermehrung des Antifermentes überwiegen.

Sicher unrichtig ist es, wenn Wiens in der Steigerung des Antitrypsinwertes ein prognostisch ungünstiges Zeichen sieht. Er schließt daraus auf ein „Erlahmen der Schutzkräfte", stellt sich also offenbar vor, daß die Schutzkräfte, d. h. doch wohl die leukocytären Vorgänge, zurücktreten, so daß keine Absättigung von Antiferment mehr erfolgt, was sich bei der Untersuchung als eine Steigerung der Antifermentmenge dokumentiert. Die falsche Vorstellung von Wiens beruht darauf, daß er den Antitrypsingehalt zu einseitig nur von dem

Grade der Absättigung des vorhandenen Leukocytenfermentes reguliert sieht, während auch die reaktive Vermehrung des Antifermentes in Betracht gezogen werden muß. Meines Erachtens ist der gesteigerte Antifermentgehalt auch zu den Schutzkräften des Körpers zu rechnen, freilich nicht als ein Schutz gegen Krankheitskeime, sondern gegen die Selbstverdauung. Zusammenfassend darf ich also von diesem Kapitel sagen: die Antitrypsinbestimmung bei Infektionskrankheiten hat weder eine diagnostische noch eine prognostische Bedeutung.

Allgemeineres Interesse und vielseitige Nachprüfung haben die Angaben von Brieger & Trebing[12] gefunden, die im Serum von Carcinomkranken mit bemerkenswerter Regelmäßigkeit einen erhöhten Antifermenttiter feststellten. Dieser Befund wurde in der Folge von verschiedenen Autoren bestätigt. v. Bergmann[52], Bamberg[52], Herzfeld[66], Becker[68] konnten die relative Häufigkeit des vermehrten Antitrypsinwertes bei Krebskrankheiten ebenfalls feststellen. Wäre dieser Befund eine bei Carcinompatienten konstante Erscheinung, die bei anderen Affektionen sich nicht findet, so würden wir in diesem Befunde zweifellos eine wertvolle Bereicherung unserer diagnostischen Methoden haben, ganz gleichgültig, durch welche Ursache die Antifermentbildung zustande kommen möge. Es zeigte sich aber bald, daß bei einer ganzen Reihe anderer Krankheiten ebenfalls eine Erhöhung der Antitrypsinwerte festzustellen ist. Man findet sie außer bei Carcinom noch bei Phthisis pulmonum, Morbus Basedow, Diabetes, schweren Anämien. Da die meisten der von den genannten Krankheiten Betroffenen einen reduzierten Ernährungszustand haben, so bezeichnete Brieger das genannte Phänomen als Kachexiereaktion. Er hatte dabei die Vorstellung, daß die Kachexie als solche den Antifermentgehalt steigert. Diese Anschauung wurde von verschiedenen Seiten zu stützen versucht.

Fürst[53] ließ Meerschweinchen hungern und hatte dabei gesteigerten Antitrypsingehalt in dem Serum der Tiere, ganz entsprechend ihrer Gewichtsabnahme. Braunstein[54] behandelte Kaninchen und Meerschweinchen mit Phloridzin- und Phosphorinjektionen, um dadurch einen vermehrten Eiweißzerfall zu bekommen, und fand dabei ebenfalls vermehrten Antitrypsingehalt. Er erklärte sich das Zustandekommen desselben durch die Hypothese, daß beim Eiweißzerfall autolytische Organfermente frei werden, die den Antifermentgehalt anregen könnten. Ich habe bereits ausgeführt, daß es mir recht fraglich erscheint, ob wir diese hypothetischen autolytischen Fermente, bzw. Antifermente zur Erklärung mit heranziehen dürfen, da unsere Methoden, mit denen wir den Antifermentgehalt nachweisen, zur Feststellung heterolytischer Trypsine, bzw. Antitrypsine ausgedacht sind, nicht für autolytische, und da es keineswegs wahrscheinlich ist, daß die Antifermente der heterolytischen Trypsine mit den Antifermenten der autolytischen Trypsine identisch sind.

v. Bergmann fand bei hungernden Hunden keine Vermehrung des Hemmungskörpers. Ebensowenig nach Injektion von artfremdem Eiweiß oder nach großen Eiweißmahlzeiten.

Die Bezeichnung Kachexiereaktion kann ich nicht für zutreffend halten: erstens, weil die Erhöhung des Antifermentgehaltes von ganz verschiedenen Faktoren abhängt, die mit der Kachexie überhaupt nichts zu tun haben, zweitens, weil sich erhöhter Antifermentgehalt keineswegs nur bei Kachektischen findet, sondern auch bei Personen, die in ausgezeichnetem Ernährungszustande sind, so z. B. konstant bei Wöchnerinnen gleich nach der Entbindung.

Die bei Carcinomkranken beobachtete Erhöhung des Antitrypsinwertes kommt meines Erachtens zustande als Reaktion auf das von Neuberg & Blumenthal nachgewiesene proteolytische Krebsferment. Ob dabei noch gelegentlich die Infiltration mit Leukocyten eine Rolle spielt infolge von sekundären entzündlichen Veränderungen im Krebsgewebe oder bei ulzerösen Prozessen, so daß auch das Leukocytenferment mitwirkt, lasse ich dahingestellt.

Bei schweren Anämien erklärt sich der erhöhte Antifermenttiter aus dem Zerfall einer großen Anzahl von Leukocyten und aus dem dabei frei werdenden proteolytischen Leukocytenfermente, das zu vermehrter Antifermentbildung führt. Auf derselben Ursache, dem vermehrten Leukocytenzerfall, beruhen die erhöhten Antifermentwerte bei septischen Erkrankungen, chronischen Eiterungen etc.

Beim Diabetes führen vielleicht Störungen im Pankreasgebiet und dadurch bedingte Aenderungen in den Sekretionsverhältnissen des Pankreastrypsins zu erhöhten Antifermentbildungen.

Der erhöhte Antitrypsingehalt bei Frauen kurz vor und nach der Geburt, der von Gräfenberg, Becker und Jochmann konstant festgestellt wurde, hat seinen Grund in der Anwesenheit großer Mengen Leukocytenfermentes im Kolostrum und im Lochialsekret, wie ich an anderer Stelle ausführen konnte.

Auch bei der Basedowschen Krankheit hat man erhöhten Antifermentgehalt gefunden. Kurt Meyer bringt ihn hier in Zusammenhang mit dem gesteigerten Eiweißgehalt und dem dadurch bedingten Zustandekommen einer vermehrten Tätigkeit der proteolytischen Zellfermente. Auf welchem Wege das zustande kommt, läßt er dahingestellt.

Wir sehen also, die verschiedensten Ursachen führen zur Antifermentbildung, Ursachen, die mit der Kachexie zum Teil in gar keinem Zusammenhang stehen. Daß aber die Reaktion keineswegs nur bei Kachektischen vorkommt, lehrt schon der Blick auf den Befund bei gesunden Frauen vor und nach der Geburt. Als besonders wichtig sind hier auch die Untersuchungen von Jacob anzuführen, der über die Beziehungen zwischen dem Ernährungszustand und dem Ausfall der Reaktion angibt, daß man auf Grund der Untersuchungsergebnisse nicht der Annahme beipflichten könne, eine Vermehrung der Hemmungskörper sei auf kachektische Zustände zurückzuführen. Ich habe sogar Fälle von hochgradiger Kachexie gesehen, die verminderten Antifermentgehalt hatten.

Also die Bezeichnung Kachexiereaktion trifft nicht das Richtige. Zweifellos aber ist, daß bei Krebskranken in einem hohen Prozentsatz der Antitrypsingehalt erhöht ist. So interessant diese von Brieger gefundene Tatsache vom wissenschaftlichen Standpunkte aus ist, so kann ich doch ihren diagnostischen Wert nicht hoch einschätzen. Nach dem eingangs Besprochenen hängt der Antifermentgehalt von zuviel verschiedenen Faktoren ab. Abgesehen davon, daß bei einer ganzen Reihe von Krankheiten, und zwar solchen, die differentialdiagnostisch bei der Carcinomdiagnose in Betracht kommen, derselbe Befund erhoben wurde, gibt es auch Carcinomfälle, wo die Steigerung nicht gefunden wird.

Prognostische Schlüsse aus der Prüfung der Antitrypsinwerte zu ziehen, halte ich ebenfalls wegen der Vielheit der maßgebenden Faktoren nicht für empfehlenswert.

Zusammenfassung. Die Vermehrung des Antitrypsingehaltes im Blutserum ist ein für die Diagnose des Carcinoms nur mit sehr großen Einschränkungen verwendbares Symptom, da die Antifermentbildung von zu verschiedenen Faktoren abhängt. Dagegen halte ich die Feststellung eines normalen oder verminderten Antifermentgehaltes für ein Zeichen, das man in zweifelhaften Fällen mit gutem Grunde gegen die Diagnose eines Karzinoms ins Feld führen kann, da erfahrungsgemäß etwa 90 Proz. der Krebskranken gesteigerten Antitrypsingehalt zeigen. Für prognostisch verwendbar halte ich die Antifermentbestimmung nicht.

Therapeutische Verwendung des proteolytischen Leukocytenfermentes und Antifermentes. Die Studien über das proteolytische Antiferment und über das Antitrypsin haben neben anderen Ergebnissen zwei neue Verfahren zur Behandlung eitriger Prozesse gebracht: die Antifermenttherapie zur Behandlung von Kokkeneiterungen (Müller & Peiser[70]) und die Fermentbehandlung der örtlichen chirurgischen Tuberkulose (Jochmann & Baetzner[17]).

Fermenttherapie. Der leitende Gedanke bei der Einführung des letztgenannten Verfahrens war folgender: Tuberkulöser Eiter, so z. B. bei unbehandelten kalten Abszessen, enthält nach unseren Versuchen kein Leukocytenferment, weil die polynukleären Leukocyten, also die alleinigen Fermentträger, hier ganz in den Hintergrund treten und im wesentlichen nur die fermentfreien Leukocyten beteiligt sind.

Daher bleibt der Abbau der Eiweißprodukte und die Resorption des Inhalts kalter Abszesse nur in sehr geringen Grenzen. Die gewöhnliche Behandlungsmethode mit Jodoformglyzerin hat, wie wir aus Heiles Untersuchungen wissen, keine andere Wirkung, als die polynukleären Leukocyten, also die Träger tryptischen Ferments, anzulocken und so in dem fermentfreien Exsudat durch die Fermentwirkung die Eiweißkörper abzubauen und für die Resorption vorzubereiten. Es war also zu erwarten, daß man bei der Einspritzung von Lösungen reinen Leukocytenferments dasselbe oder wegen der Verstärkung durch Konzentration der Fermentwirkung vielleicht noch mehr erreichen konnte als bei der Jodoformglyzerin-Behandlung. Gleichzeitig lockte der Gedanke, die nicht für jeden gleichgültige Behandlung mit Jodoform durch ein besseres Verfahren ersetzen zu können. Die anfänglich beabsichtigte Methode, reines Leukocytenferment zu verwenden, wie ich es mit Lockemann zusammen dargestellt hatte, wurde bald fallen gelassen, da wir nachweisen konnten, daß das Leukocytenferment und das käufliche Trypsin der Pankreasdrüse vom Rind oder Schwein in der Art der Eiweißspaltung sowie in der Wirksamkeit im Tierkörper sich völlig gleich verhalten. Bei den ersten Versuchen, die auf meine Bitte in der chirurgischen Universitätsklinik durch Baetzner vorgenommen wurden, verwendeten wir eine 1-proz. Lösung des Trypsinpräparates von Kahlbaum, die mit physiologischer steriler Kochsalzlösung hergestellt wurde.

Besser bewährt hat sich nach Erfahrungen von Baetzner[71] ein Trypsinpräparat von Fairchild, das unbegrenzt haltbar und sehr wirksam ist.

Das klinische Bild tuberkulöser Abszesse verändert sich unter der Fermentzufuhr in folgender Weise:

Der eitrige Inhalt verändert allmählich Farbe und Konsistenz; die geformten Eiterelemente treten mehr und mehr zurück; die Punktionsflüssigkeit wird bräunlich, von sirupähnlicher Konsistenz, nach und nach dünnflüssig und serös. Während diese Umwandlung besonders in der Mitte statt hat, ist vom Rande her in der ganzen Zirkumferenz ein hoher Granulationswall zu fühlen, der sich allmählich gegen die Mitte hin vorschiebt, die Abszeßhöhle ausfüllt, die Wände zur Verklebung bringt und sich zu einer Narbe verdichtet.

Aber nicht nur die Eitermassen kommen zur Resorption, auch der Primärherd, der tuberkulöse Mutterboden, der die Eiterung unterhält, macht unter der Trypsineinwirkung verschiedene Veränderungen durch.

So gehen knotige Infiltrate unter der Fermentzufuhr allmählich in Erweichung über, werden in schollige Trümmer, faserige Gewebefetzen, kleinere und kleinste Schüppchen zerteilt und kommen nach vollständiger Verflüssigung unter dem lebhaften Emporschießen gesunden Keimgewebes zur Resorption. Das mächtige Wachstum lebensfrischen Granulationsgewebes ist die vornehmste Reaktion, mit der der Organismus auf das Trypsin antwortet. Die unter der Trypsineinwirkung stehenden Gewebe zeigen eine starke Blutfülle, auf den berieselten Geschwürsflächen treten zahlreiche Blutpunkte auf, die Punktionsöffnungen bluten heftig; diese lokale Hyperämie begünstigt die regenerative Tätigkeit des umliegenden Gewebes.

Die Trypsintherapie hat sich nach den bisher vorliegenden Mitteilungen (cf. 71) von Kantorowicz, Borszéky & Turán, Klapp, Bircher und anderen bewährt, außer bei tuberkulösen Weichteil- und Senkungsabszessen, auch bei eitrigfistulösen Lymphdrüsen und besonders bei Sehnenscheidenhygromen; auch Gelenk- und Knochentuberkulose wurde von Baetzner mit gutem Erfolge behandelt. Die Methode ist überall dort angebracht, wo bis jetzt die Jodoformglyzerin-Behandlung dominierte. Ihre Vorzüge gegenüber dieser Behandlung liegen darin, daß bei den einzelnen Injektionen viel kleinere Mengen verwendet werden, daß ihre Wirkung schneller und nachhaltiger eintritt und mit weniger allgemeinen und lokalen Reaktionen verknüpft ist. Besonders wertvoll, speziell für den praktischen Arzt, ist die Möglichkeit der ambulanten Durchführung. Die Tatsache, daß schwere fistulöseitrige Knochen- und Gelenkerkrankungen ohne weitere Behandlung allein mittelst Trypsins ausgeheilt werden können, mit Regeneration zerstörter Knochen und mit teilweiser Funktion der Gelenke, verdient besondere Beachtung.

Antiferment-Therapie. Die Behandlung von heißen Eiterungen mit Flüssigkeiten von hohem Antifermentgehalt, also z. B. Ascites- oder Hydrocelenflüssigkeit oder menschlichen Blutserum, wie sie von Müller & Peiser [70] in einer großen Anzahl von Fällen ausgeführt wurde, erscheint auf den ersten Augenblick paradox. Der Körper reagiert bei der durch Eitererreger hervorgerufenen Entzündung mit einer Ansammlung von Leukocyten an der gefährdeten Stelle, offenbar um die Entzündungserreger durch Phagocytose zu vernichten und die Entzündungsprodukte allmählich zur Resorption zu bringen. Das in den polynukleären Leukocyten enthaltene und bei deren Zerfall freiwerdende proteolytische Ferment hat dabei den Zweck, die Eiweißkörper des entzündlichen Exsudates zu peptonisieren und so für die Resorption vorzubereiten. Es läge also an sich kein Grund

vor, dieses offenbar doch nützliche Ferment der Leukocyten durch Einführung von Antifermentserum zu binden, wenn nicht, wie so oft in der Natur, auch hier das Weigertsche Ueberregenerationsgesetz in Wirkung träte. Danach produziert der Körper in der Regel, um sich vor Verlust zu schützen, die zur Heilung führenden bzw. die Abwehrprodukte im Uebermaß. So z. B. werden ja die Granulationen heilender Wunden stets im Uebermaß gebildet. Ebenso wandern auch bei derartigen Entzündungen Leukocyten im Uebermaß zu der geschädigten Stelle und dabei kommt es durch Zerfall so vieler Fermentträger zur Ansammlung von Fermentmengen, die in solcher Masse dem Körper Schaden bringen.

Die Schädigungen, die dadurch hervorgerufen werden, sind örtlicher und allgemeiner Natur. Oertlich kommt es zur Arrosion gesunden Gewebes, das schon durch die Entzündungserreger in seiner Lebensfähigkeit beeinträchtigt wird und nun den Verdauungskräften bald zum Opfer fällt. Vor allem aber ist meines Erachtens die Anwesenheit so stark wirkender Fermentmengen ein beständiger Reiz, der immer aufs neue große Mengen Leukocyten anlockt und die Eiterung unterhält.

Wir würden ohne diese Annahme nicht die merkwürdige Tatsache erklären können, daß bisweilen nach Ablassen des Eiters aus einem Abszeß und Zuführung von antifermenthaltigem Serum die Eiterung wie mit einem Schlage sistiert, während vorher trotz öfterer Entfernung des Eiters immer wieder neue Sekretion erfolgte.

Die Schädigungen allgemeiner Natur, die durch die Uebermenge von Ferment hervorgerufen werden, sind Fieber und toxische Zustände. Daß das Leukocytenferment in hochprozentuierten Lösungen Fieber verursacht, wurde oben gezeigt. Sehr konzentrierte Lösungen führen den Tod der Versuchstiere unter Vergiftungserscheinungen herbei. Dabei fanden sich zu verschiedenen Malen ausgedehnte Gerinnungserscheinungen des Blutes, Thrombosen in den Kapillaren der Lungen usw.

Die genannten Schädigungen örtlicher und allgemeiner Natur, die durch die Anhäufung großer Fermentmengen in den Eiterherden veranlaßt werden können, werden bei der Antifermentbehandlung dadurch vom Körper ferngehalten, daß das Ferment durch das Antiferment gebunden wird.

Der Vorteil der Antifermentzufuhr bei zirkumskripten heißen Abszessen besteht in der raschen Sistierung der Eiterung, schneller Demarkation und in dem Gewebsschutz, der einerseits eine weitere Gewebseinschmelzung verhindert, andererseits die Bildung frischer, gesunder Granulationen ermöglicht und fördert. Der praktische Erfolg ist eine Verkürzung der Behandlungsdauer und schnellere Heilung. Die Behandlung eignet sich besonders für umschriebene, mit scharfer Abgrenzung auftretende heiße Eiterungen. Weniger eignen sich zu dieser Behandlung die rein infiltrierenden Eiterungen und die mehr diffusen eitrigen Entzündungen.

Das fettspaltende Lymphocytenferment.

Ein fettspaltendes Ferment in den Lymphocyten vermochte Bergell[11] nachzuweisen, indem er eine Methode benutzte, die sich eng

an das von Müller & Jochmann angegebene Verfahren anlehnte, proteolytische Fermente nachzuweisen.

Er benutzte Platten, die mit gelbem Wachs ausgegossen waren und beschickte sie tropfenweise mit lymphocytenhaltigem Material von tuberkulösem Eiter, Milz- oder Lymphdrüsenpreßsaft. Nach 24-stündigem Aufenthalt bei 52° zeigten sich starke kraterartige Vertiefungen, die von einem erhabenen, wallartig aufgeworfenen Rande umgeben waren.

In einem Falle von gemischtzelliger, vorwiegend aber lymphatischer Leukämie wurde dieselbe Dellenbildung beobachtet. Nachdem es durch diese Versuche sehr wahrscheinlich gemacht war, daß die Lymphocyten fettspaltende Fähigkeiten besitzen, machte Bergel noch folgenden Kontrollversuch. Er brachte Kapillaren mit erstarrtem gelben Wachs unter die Haut und in die Bauchhöhle von Kaninchen und Meerschweinchen. Nach 24—48 Stunden beobachtete er dann eine Verdauung der fettartigen Substanzen und das Vorhandensein von ziemlich reichlichen Lymphocytenmengen in den Endstücken der Kapillaren. Bergel faßt danach die Ansammlung von Lymphocyten um die Tuberkeln als eine heilsame Reaktion des Körpers auf, mit dem Endzweck, die fettartige Substanz der Tuberkelbacillen aufzulösen und so die Vernichtung der Krankheitserreger einzuleiten.

Das oxydierende Leukocytenferment.

Neben den genannten Fermenten besitzen die polynukleären Leukocyten ein oxydatives Ferment, eine Oxydase, die durch ihre Anwesenheit Oxydationsprozesse beschleunigt. Dieses Ferment oxydiert Guajakonsäure zu Guajakblau. Die bekannte Blaufärbung des Eiters beim Zusatz von Guajaktinktur beruht auf dieser Tatsache. Brandenburg zeigte, daß diese Eigenschaft nur den granulierten Leukocyten zukommt, während die Lymphocyten sie vermissen lassen. Man kann daher mit Hilfe der Guajaktinktur makroskopisch das Blut myeloider und lymphoider Leukämie differentialdiagnostisch unterscheiden.

Das gleiche Ferment spielt bei der Römann-Spitzerschen Oxydasereaktion eine Rolle, die zum Nachweis von Oxydasen in Organextrakten und -flüssigkeiten verwendet wird. Schultze hat diese Methode speziell zur Differentialdiagnose der Leukämie empfohlen.

Man bedarf zur Vornahme der Reaktion zweier Flüssigkeiten: einer 1-proz. wässerigen Lösung von α-Naphthol und einer 1-proz. wässerigen Lösung von Dimethyl-p-Phenylendiamin (E. Merck). Das Ganze wird leicht alkalisch gemacht. Beide Lösungen bilden zusammengebracht bei Luftzutritt allmählich durch oxydative Synthese einen blauen Farbstoff, der in die Gruppe der Indophenole gehört. Bei Vorhandensein eines oxydativen Fermentes wird diese Reaktion stark beschleunigt, und es werden diejenigen Stellen, an denen das Ferment lokalisiert ist und an denen die Synthese sofort eintritt, blau gefärbt.

Bringt man z. B. Formol-Gefrierschnitte einer Leber bei myeloischer Leukämie aus Wasser in ein Gemisch gleicher Teile dieser Lösungen, so kann man schon makroskopisch eine deutliche Bläuung dieser Schnitte nach kurzer Zeit wahrnehmen. Spült man die Schnitte in Wasser ab und untersucht sie auf dem Objektträger mikroskopisch, so sieht man, daß das Lebergewebe vollständig ungefärbt ist, die sämtlichen weißen Blutkörperchen mit Ausnahme der Lymphocyten

jedoch eine prachtvolle Blaufärbung ihres Protoplasmasleibes angenommen haben. In derselben Weise lassen sich auch Blutpräparate färben. Dieses Verfahren, das auf der Anwesenheit des oxydativen Fermentes in den polynukleären Leukocyten beruht, ist zu einer biologisch-chemischen Methode der Granulafärbung geworden und wird bei der Differentialdiagnose der Leukämie viel verwendet.

Literatur.

1. Bordet & Gengou, Rech. s. l. coag. du sang. IV, Ann. Pasteur, T. 18, **1904**.
2. Baetzner, Arch. f. klin. Chir., Bd. 95, H. 1.
3. Jochmann, Ueber die Behandlung der örtlichen chirurgischen Tuberkulose mit Trypsin. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 8. Jahrg., Nr. 3, **1911**.
4. Achalme, Recherches sur la présence de ferments solubles dans le pus. Compt. rend. de la soc. de Biol., **1899**. Prop. pathog. de la trypsine. Ann. Pasteur, T. 15. **1901**.
5. Eppenstein, Ueber das proteolytische Ferment der Leukocyten, insbesondere bei der Leukämie und die fermenthemmende Wirkung des Blutserums. Münch. med. Wochenschr., **1906**. Nr. 45.
6. Hahn, Arch. f. Hyg., Bd. 26.
7. Stern & Eppenstein, Ueber Fermentwirkung von Leukocyten. Schles. Ges. f. vaterl. Kultur, Sitzung vom 29. Juni **1906**.
8. Weinland, Ueber Antifermente. Zeitschr. f. Biol., Bd. 44.
9. Wiens, Untersuchungen über die Beeinflussung des proteolytischen Leukocytenfermentes durch das Antiferment des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 91.
10. Wiens & Müller, Ueber die Beeinflussung des proteolytischen Leukocytenfermentes durch das Blutserum verschiedener Wirbeltierklassen. Centralbl. f. inn. Med., **1907**, Nr. 38.
11. Bergell, Fettspaltendes Ferment in den Lymphocyten. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 2.
12. Brieger & Trebing, Ueber die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums, insbesondere bei Krebskranken. Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 22, 29, 51.
13. Heile, Ueber die neuesten Bestrebungen, die natürlichen Heilwirkungen des Körpers künstlich zu verstärken. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, **1909**, Nr. 19.
14. Jochmann, Zur Bedeutung des proteolytischen Leukocytenfermentes für die pathologische Physiologie (Resorption, Autolyse, Fieber, Aenderung der Gerinnungstendenz des Blutes). Virchows Arch., Bd. 194.
15. — Ueber die diagnostische und prognostische Bedeutung des Antitrypsingehalts im menschlichen Blutserum. Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 43.
16. Jochmann & Kantorowicz, Ueber Antitrypsine (Antipankreastrypsin und Antileukocytenferment) und Antipepsine im menschlichen Blutserum. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 66, Heft 1 u. 2.
17. Jochmann & Baetzner, Ueber die Einwirkung von tryptischen Fermentlösungen auf örtliche chirurgische Tuberkulose und über die Antifermentbehandlung eitriger Prozesse. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 47.
18. Kantorowicz, Ferment- und Antifermentbehandlung eitriger Prozesse. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 28.
19. Kolaczek, Ueber die Behandlung eitriger Prozesse mit Antifermentserum und ihre theoretische Grundlage. Beitr. zur klin. Chir., Bd. 61, H. 1, **1908**.
20. — Die Prinzipien der modernen Antifermentserum-Behandlung. Handbuch der Serumtherapie, herausgeg. von Wolff-Eisner, **1910**.
21. Schulze, Walther H., Zur Differentialdiagnose der Leukämien. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 4.
22. Wiens, Ueber die „Antifermentreaktion" des menschlichen Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 96.
23. Bittorf, Ueber die Verteilung des proteolytischen Leukocytenfermentes und seines Antifermentes in Harn, Blut und Auswurf im Verlauf der croupösen Pneumonie. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 91.
24. Erben, Wien. klin. Wochenschr., **1902**. S. 276.
25. — Zeitschr. f. Heilk., **1903**, S. 24.
26. — Hofmeisters Beiträge, Bd. 5, **1904**.
27. — Münch. med Wochenschr., **1906**, Nr. 52.

28. Erben, Centralbl. f. inn. Med., **1907**, Nr. 3.
29. Heile, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 55, **1904**.
30. Jakobi, Ueber die Autolyse der Lunge. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 33, **1901**.
31. Jochmann & Müller, Weitere Ergebnisse unserer Methode zum Nachweis proteolyt. Fermentwirkungen. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 41.
32. Jochmann & Ziegler, Zur Kenntnis der akuten myeloiden Leukämie. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 19.
33. — — Ueber das Leukocytenferment in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark bei Leukämie und Pseudoleukämie. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 43.
34. Kolaczek & Müller, Ueber ein einfaches Hilfsmittel zur Unterscheidung tuberkulöser und andersartiger Eiterungen. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 17.
35. Krehl, Versuche über die Erzeugung von Fieber bei Tieren. Arch. f. exper. Path., Bd. 35, S. 222.
36. Krehl & Matthes, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 54, S. 501.
37. Müller & Jochmann, Ueber eine einfache Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 26.
38. — — Ueber proteolytische Fermentwirkungen der Leukocyten. Ebd., **1906**, Nr. 31.
39. — — Zur Kenntnis des proteolytischen Leukocytenfermentes und seines Antifermentes. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden **1907**.
40. Müller & Kolaczek, Weitere Beiträge zur Kenntnis des proteolytischen Leukocytenfermentes und Antifermentes. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 8.
41. Müller, Ueber das Verhalten des proteolytischen Leukocytenfermentes und seines Antifermentes in den normalen und krankhaften Ausscheidungen des menschlichen Körpers. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 91, 291, Bd. 92, 199.
42. Müller, Friedrich, Ueber die Bedeutung der Selbstverdauung bei einigen krankhaften Zuständen. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med., **1902**.
43. Pfeiffer, Ueber Autolyse leukämischen und leukocytischen Blutes. Wien. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 42.
44. Schumm, Ueber ein proteolytisches Ferment im Blute bei myelogener Leukämie. Hofmeisters Beitr., Bd. 4, H. 9/11.
45. — Ueber die Autolyse der leukämischen Milz. Ebd., Bd. 3.
46. — Beiträge zur Kenntnis der Autolyse. Ebd., Bd. 7.
47. Markus, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 14, und **1909**, Nr. 4.
48. Fuld, ebd., **1908**, Nr. 30.
49. Gräfenberg, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 14.
50. Herzfeld, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 49.
51. Landois, Deutsche med. Wochenschr., **1909**.
52. v. Bergmann, Bamberg & Meyer, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 30 u. 37.
53. Fürst, ebd., **1909**, Nr. 2.
54. Braunstein, Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 13.
55. Leber, Die Entstehung der Entzündung, Leipzig **1891**.
56. Jochmann & Lockemann, Hofmeisters Beitr., Bd. 11, 450, **1908**.
57. Jochmann, Arch. f. Gynäkol., Bd. 89, H. 3.
58. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, **1908**.
59. Buchner, Arch. f. Hyg., Bd. 17.
60. Schattenfroh, ebd., Bd. 31 u. 35.
61. Schneider, Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 10.
62. Trommsdorff, Arch. f. Hyg.. Bd. 39.
63. Metschnikoff, in Kolle-Wassermann, Die Lehre von den Phagocyten usw.
64. Sachs, Fortschr. d. Med., Bd. 20, **1902**.
65. Bordet & Gengou, Ann. Pasteur, T. 18, **1904**.
66. Herzfeld, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 49.
67. Jakob, Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 27.
68. Becker, ebd., **1909**, Nr. 27.
69. Meyer, C., Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 50.
70. Müller & Peiser, Beitr. z. klin. Chir., Bd. 60, H. 1/2.
71. Baetzner, Arch. f. klin. Chir., **1911**.
72. Schulze, W. H., Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 4.

XV.

Hämotoxine und Antihämotoxine der Bakterien.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Ernst Přibram,**

Assistent am k. k. serotherapeutischen Institut in Wien.

Geschichtlicher Ueberblick.

Robert Koch machte im Jahre 1884 die Beobachtung, daß rote Blutkörperchen durch Bakterien gelöst werden können, als er gelegentlich Kommabacillen in einer blutkörperchenhaltigen Nährgelatine züchtete. Bitter hat 1886 das peptonisierende Ferment des Choleravibrio auf seine hämolysierende Eigenschaft geprüft. Van de Velde, der Versuche mit keimfreien Filtraten der Staphylokokken machte, fand, daß die Hämatoblasten des Knochenmarkes durch die Filtrate zerstört wurden (1894). Gleichzeitig untersuchte Salvioli die Wirkung keimfreier Bakterienfiltrate (Staphylokokken, Vibrionen, Proteus) auf das Blut bei intravenöser Injektion, und führte die Aufhebung der Gerinnbarkeit auf Fermentwirkung zurück. Ueber die hämolysierende Wirkung scheint ihm jedoch nichts bekannt gewesen zu sein (1894). Marmorek konstatierte im Jahre 1895 die Hämolyse des Kaninchenblutes bei Streptokokkeninfektionen und ihre Abhängigkeit von der Virulenz des verwendeten Stammes. Auch Lingelsheim, der 1899 ähnliche Beobachtungen machte, kam zu diesem Resultate.

Erst als Ehrlich im Jahre 1898 die Aufmerksamkeit der Untersucher auf das Hämolysin in Tetanuskulturfiltraten lenkte, das er neben dem krampferregenden Tetanospasmin entdeckte, und Madsen (1899) auf seine Anregung hin die Wirkungsweise der Hämolysine und ihrer Antitoxine im Reagenzglase zu methodischen Untersuchungen verwertete, begann die systematische Bearbeitung der Hämolysine in Bakterienkulturen, deren Reihe durch die Arbeiten von Kraus & Clairmont (1900) eröffnet wurde. Während diese beiden Autoren durch eine große Zahl von Untersuchungen zeigten, daß auch Vibrionen*), Staphylokokken, Proteus und Fäulnisbakterien Hämolysine produzieren, und im normalen Pferdeserum Antihämolysine fanden, nahmen Neisser und Neisser & Wechsberg ausführliche quantitative Bestimmungen der Neutralisierung der Hämolysine des Staphylococcus pyogenes durch Antihämolysin vor, die sie nach dem

*) Der von ihnen anfangs als „Cholera“ bezeichnete Stamm (Paris) ist, wie sich später zeigte, ein Vibrio (Nasik), der von Choleraimmunserum nicht agglutiniert wird.

Muster Madsens ausführten, und bewiesen die Pluralität der verschiedenen Antihämolysine des normalen Serums. Inzwischen hatten Bulloch & Hunter (1900) in Kulturfiltraten des Pyocyaneus ein Hämolysin entdeckt, das von den bisher untersuchten darin abwich, daß es bei höheren Temperaturen nicht zerstört wird, Untersuchungen, die später besonders von Weingeroff fortgesetzt wurden. Im Jahre 1901 erschien eine ausführliche Bearbeitung der Hämolysine pathogener Mikroorganismen von Lubenau, sowie Untersuchungen Besredkas über die der Streptokokken. Eijkmann verwendete in diesem Jahre als erster die Blutagarplatte zum Nachweis der Bakterienhämolysine. Im Jahre 1902 wurden namentlich die Arbeiten über Streptokokkenhämolysine fortgesetzt, ferner die Wirkung der Hämolysine und ihrer Antitoxine im Tierkörper von Kraus & Ludwig und Todd untersucht, welch letzterer das sonst ungiftige Filtrat von Megatheriumkulturen verwendete. — Die nun folgenden Untersuchungen waren meist darauf gerichtet, die Abweichungen des hämolytischen Vermögens innerhalb einzelner Arten von Mikroorganismen zu beobachten, und zur Differenzierung zu verwerten. Hierher gehören die Arbeiten von Schottmüller (Streptokokken, Cholera), Kraus (Vibrionen und Cholera), Schlesinger (Streptokokken) u. a.

Andere Arbeiten beschäftigen sich, ausgehend von den erwähnten Untersuchungen Madsens mit der Frage, wie die Absättigung von Hämotoxin durch Antihämolysin vor sich geht (Volk, Volk & Lipschütz, Arrhenius & Madsen).

In neuester Zeit hat insbesondere die Frage über den Zusammenhang der Hämotoxinbildung und Pathogenität der Streptokokken und ihrer Differenzierung eine reichhaltige Literatur gezeitigt.

Allgemeiner Teil.

Einleitung.

I. Hämolysine sind Sekretionsprodukte tierischen oder pflanzlichen Ursprunges, welche die roten Blutkörperchen einer oder mehrerer Tierspecies auflösen.

Ehrlich teilt sie ein in:

1. giftige Phytalbumosen (Ricin, Abrin, Crotin, Phallin),
2. Bakteriensekrete,
3. giftige Tiersekrete (Schlangengifte, Bienengift und Hämolysine der Sera höher organisierter Tiere).

Uns beschäftigen hier nur die von Bakterien stammenden Hämolysine, welche sich wie echte Toxine verhalten, also von den Bakterien durch Filtration zu trennen sind, und im Tierkörper Antitoxine erzeugen (Hämotoxine, Paltauf).

Da bei vielen Bakterienstämmen noch nicht sichergestellt ist, ob ihre blutkörperchenlösenden Sekretionsprodukte den echten Hämotoxinen zuzuzählen sind, weil ihre Fähigkeit, als Antigene Antikörper zu erzeugen, nicht einwandfrei feststeht, sollen alle diese zur Blutlösung befähigten Bakterien anhangsweise besprochen werden, mit dem Vorbehalte, daß ihre hämolysierende Eigenschaft ganz anderer Natur sein kann, als die der Hämotoxinbildner. Aus diesem Grunde können wir auch das von L. Burkhard chemisch charakterisierte

Hämolysin des Bacterium putridum, das sich als eine Oxydimethylthiolerucasäure erwies, nicht als Hämotoxin ansprechen, da seine Antigennatur bisher nicht erwiesen ist.

Endlich kennen wir eine Reihe von Mikroorganismen, welche die roten Blutkörperchen bei direkter Einwirkung zerstören, ohne daß es bisher gelungen wäre, hämotoxische Sekretionsprodukte von ihnen zu isolieren, oder Antihämotoxine darzustellen. Die Fähigkeit, die roten Blutkörperchen bei direkter Berührung in längstens 2—3 Tagen aufzulösen, ist, wie ich fand, eine gemeinsame Eigenschaft aller Mikroorganismen, kommt ihnen aber in verschieden hohem Maße zu. Ein Teil vermag schon in flüssigen Nährmedien während des Wachstums rote Blutkörperchen zu zerstören, andere nur bei Wachstum auf festen, blutkörperchenhaltigen Nährböden. Diese Eigenschaft hat nichts mit der Hämotoxinbildung zu tun, da ja erfahrungsgemäß die verschiedensten Einflüsse zur Hämolyse führen (osmotische Aenderungen, Reaktionsänderungen des Nährbodens etc.). Man hat aber vielfach Beziehungen zwischen Virulenz und hämolysierender Kraft festgestellt, und hat die letztere auch zur Differentialdiagnose herangezogen; deshalb sollen auch diese Wirkungen an entsprechender Stelle besprochen werden.

Hämolyse.

Unter Hämolyse versteht man einen Vorgang, bei welchem das Protoplasma der roten Blutkörperchen derart geschädigt wird, daß das Hämoglobin in das umgebende Medium diffundiert.

Dieser Vorgang ist demnach stets auf eine physikalische oder chemische Veränderung des Protoplasmas (Stromas) zurückzuführen. Es wird also unsere erste Aufgabe sein, uns über die chemische Beschaffenheit des Stromas zu orientieren.

Chemische Beschaffenheit des Stromas
(nach Wooldridge, Pascucci).

Stroma

anorg. Subst. 1%

{ Nukleoproteid u. Nukleoalbumin } ca. 2/3 der org. Subst.

„Lipoide" (Overton), ätherlöslich ca. 1/3 der org. Subst.

Cholesterin — Lecithin — Cerebrin und andere Lipoide unbekannter Natur

Damit sind natürlich nur die wichtigsten Endprodukte der chemischen Analyse genannt, welche im intakten Blutkörperchenplasma als Bestandteile kompliziert gebauter Moleküle vorkommen.

Hämolyse tritt dann ein, wenn das dem Blute zugesetzte Agens sich in den Bestandteilen der Blutkörperchen besser löst als im umgebenden Medium. In jedem Falle tritt nämlich der sich zwischen

Blutkörperchen und Medium verteilende Stoff dort in der stärksten Konzentration auf, wo er sich am besten löst. Von den zur Aufnahme von Hämotoxin geeigneten Bestandteilen des Stromas kommen in Betracht: die Eiweißkörper, Cholesterin, Lecithin. Wie PESKIND gezeigt hat, führt sowohl die Lösung von Lecithin, wie die von Cholesterin allein zur Hämolyse. Sein Versuch bestand darin, daß er jene Aethermengen, welche zur Aufnahme der gesamten ätherlöslichen Bestandteile einer bestimmten Menge von Blutkörperchen gerade ausreichte, mit reinem Cholesterin absättigte und zusetzte. Es trat auch dann noch Hämolyse ein. Aus PASCUCCIS Untersuchungen in HOFMEISTERS Laboratorium geht hervor, daß Lecithinmembranen von Tetanustoxin viel rascher angegriffen (aufgelöst) werden, als Cholesterinmembranen. Es erscheint also für dieses Hämotoxin ziemlich wahrscheinlich, daß es vom Lecithin der Erythrocyten gelöst wird und so zu Hämolyse führt.

Bei anderen Hämotoxinen können andere Löslichkeitsbedingungen vorliegen. Auch Cholesterin und Eiweiß vermögen Hämotoxin aufzunehmen, wovon bei der Besprechung der hämotoxinhemmenden Substanzen noch die Rede sein wird. Hier genüge es, zu erwähnen, daß es nach BAJARDI für das Staphylokokkenhämotoxin sehr wahrscheinlich ist, daß ein erheblicher Teil seiner Wirkung mit dem proteolytischen Vermögen zusammenfällt, also auf einer Eiweißspaltung beruht. Auch die Lipoide des Stromas müssen nicht einfach aufgelöst werden, es ist denkbar, und in einzelnen Fällen nachgewiesen, daß hämotoxisch wirkende Bacillen und Vibrionen (Bac. mesentericus, prodigiosus, Vibrio Finkler, Metschnikoff u. a.) ein lecithinspaltendes Ferment enthalten (RUATA & CANEVA). Auch FRIEDENTHAL nimmt ein solches Ferment als Ursache der hämotoxischen Wirkungen an, und neuerdings haben NEUBERG & ROSENBERG, NEUBERG & REICHER Beweise für den Zusammenhang zwischen Lipolyse und Hämolyse erbracht.

I. Hämotoxine.

Darstellungsmethode der Hämotoxine: Entsprechend der Abhängigkeit der Hämotoxinproduktion vom Nährboden, ist es nicht gleichgültig, welcher Art dieser ist. Da für die Hämotoxinproduktion verschiedener Mikroorganismen die optimalen Bedingungen verschieden sind, müssen diese, soweit sie bekannt sind, später besprochen werden. Im allgemeinen gilt, daß die Hämotoxinbildung bei den meisten Bakterien in gewöhnlicher Bouillon stattfindet. In dieser läßt man die Kultur eine bestimmte, für jede Bakterienart empirisch zu ermittelnde Zeit wachsen und filtriert sie dann (REICHEL-Kerze, CHAMBERLAND-Filter). Bei einigen Hämotoxinen (Staphylokokken z. B.) ist es gestattet, zur Konservierung Karbollösung*) zuzusetzen (NEISSER & WECHSBERG). — Die Filtrate sind vor dem Einflusse von Licht und Wärme (auch 37°) zu schützen.

Durch Temperaturen von 56—60° werden die meisten Hämotoxine unwirksam (Erwärmen durch 20—30 Min.). Doch gilt dies nicht für alle, da bei einigen ihre Wirksamkeit auch bei längerem

*) Karbol 10, Glyzerin 20, Aq. dest. 70 } davon 5 Teile auf 100 Teile Filtrat.

Erwärmen auf höhere Temperaturen nicht beeinträchtigt wird (z. B. das Staphylokokkenhämotoxin von Fränkel & Baumann).

Eine eigenartige Bedeutung bei der Bildung und besonders der Wirkung („Aktivierung") vieler Hämotoxine scheint nach den Untersuchungen von Walbum dem Pepton zuzukommen, das bei der Bereitung der üblichen Nährböden verwendet wird. Ausgehend von einer Beobachtung von Madsen & Walbum über die verschiedene Hämotoxinproduktion durch Tetanusbacillen in zwei verschiedenen Peptonpräparaten des Handels (im „Witteschen Pepton" und im „Pepton Chapoteaut", welch ersteres alkohollösliche, hämotoxinhemmende Substanzen enthält), hat Walbum eine Reihe von interessanten Untersuchungen angestellt, aus denen hervorgeht, daß ein Peptonzusatz zu einer hämolysierenden Aufschwemmung von hämotoxinproduzierenden Mikroorganismen (Tetanus, Staphylokokken, Megatherium, Vibrionen) in Kochsalzlösung die hämotoxische Wirkung dieser Aufschwemmung bedeutend zu verstärken vermag (bis zu 250 Proz.).

Sehen wir von der Deutung, welche Walbum seinen Versuchen gibt, zunächst ab, so lassen sich seine Versuchsergebnisse folgendermaßen zusammenfassen:

1) Hämotoxische Kulturfiltrate von Staphylokokken und anderen Hämotoxinbildern werden durch Zusatz von Pepton (Witte, Chapoteaut) bedeutend verstärkt.

2) Eine Vermehrung des Peptongehalts einer Bouillon, in welcher man Hämotoxinbildner wachsen läßt, bis zu 5 Proz. Peptongehalt, vermehrt die Hämotoxinproduktion, darüber hinaus wird sie gehemmt, allerdings auch das Wachstum der Mikroorganismen.

3) In Kulturen, welche reichlich Pepton enthalten, kann man durch weitern Zusatz zum Kulturfiltrat die hämotoxische Wirkung noch weiter steigern, auch dann, wenn der Prozentgehalt an Pepton mehr als 5 Proz. beträgt (10 Proz., 20 Proz. Pepton).

4) Die erwähnte Steigerung der Wirkung findet auch dann statt, wenn durch Erwärmen (oder kurzes Erhitzen des Staphylokokkentoxins auf 100°) die hämotoxische Wirkung bedeutend abgenommen hat.

5) Das Pepton darf gekocht werden, ohne daß es seine „aktivierende" Wirkung einbüßt.

6) Das durch Pepton aktivierbare Hämotoxin dialysiert (scheinbar, wie später dargetan werden soll), schneller als das ohne weiteren Zusatz nachweisbare.

Walbum deutet diese Erscheinungen dahin, daß die betreffenden Hämotoxinbildner neben dem Hämotoxin noch eine unwirksame Substanz „Prolysin" bilden, die durch die Peptonbestandteile zu Hämotoxin „aktiviert" werden soll. Ich kann mich dieser Ansicht nicht anschließen, glaube vielmehr, daß die Erscheinungen einer einfacheren Deutung zugänglich sind: Der Grad der Hämolyse ist, wie im Kapitel über die Wirkung von Salzen noch näher ausgeführt werden wird, abhängig von der Verteilung des Hämotoxins zwischen roten Blutkörperchen und hämotoxinhaltigem Medium. Jeder Zusatz, durch welchen diese Verteilung zugunsten der Blutkörperchen verschoben wird, begünstigt die Hämolyse. Nehmen wir also an, daß der Peptonzusatz die Löslichkeit des Hämotoxins in der Kochsalzlösung oder (peptonarmen) Bouillon herabsetzt, so muß die Wirkung auf die roten Blutkörperchen verstärkt werden, weil der Verteilungskoeffizient

$\frac{\text{Blutkörperchen}}{\text{Medium}}$ sich zugunsten der Blutkörperchen ändert. Damit stimmt auch der Dialyseversuch gut überein. Der Inhalt des Dialysierschlauches ist reicher an peptonartigen Substanzen als das Dialysat. Dort ist also nach der gemachten Annahme das Hämotoxin schlechter löslich, wird bei Zusatz der roten Blutkörperchen diese also leichter auflösen, der Peptonzusatz wird also eine geringere Wirkung haben als im Dialysat, wo das in der peptonärmeren Flüssigkeit gut lösliche Hämotoxin relativ weniger gut hämolysiert.

Die Hämolysinproduktion hat natürlich mit der Verteilung des Hämotoxins zwischen Blutkörperchen und Medium nichts zu tun. Sie findet dort am stärksten statt, wo unter sonst gleichen Bedingungen die Wachstumsverhältnisse die günstigsten sind.

Fassen wir in dieser Weise das Hämotoxin und das durch Pepton aktivierbare „Prolysin" des Autors als ein und dieselbe Substanz auf, dann erledigen sich alle übrigen Versuche des Autors, die Substanzen zu trennen, auszusalzen etc., von selbst. Die Tatsache, daß „Lysin" und „Prolysin" bei der Erwärmung (Abschwächung) denselben Gesetzen folgen, erscheint selbstverständlich, sofern nicht der Charakter des Mediums geändert wird. Daß verschiedene Fraktionen des Mediums einen verschiedenen Gehalt an Hämolysin und Prolysin zeigen, ist ebenso gut verständlich, da durch die fraktionierte Fällung die Lösungsbedingungen für das Hämotoxin durch Aenderung des Mediums geändert werden.

Von größerem Interesse als die Versuche am „Prolysin" sind daher die Untersuchungen Walbums, in welchen er festzustellen sucht, welche Bestandteile des Peptons am besten zur Aktivierung des Hämotoxins geeignet sind. Er findet, daß einzelne Peptonbestandteile die Hämolyse fördern, andere hemmen, und zwar:

Peptonbestandteile	Wirkung auf die Hämolyse durch Kulturfiltrate von		
	Staphylokokken	Tetanusbacillen	Vibrionen (einschl. Chol. El Tor)
Protalbumose	Verstärkung	Verstärkung	Verstärkung
Heteroalbumose	"	"	"
Deuteroalbumose A	"	"	"
Deuteroalbumose B	"	"	"
Deuteroalbumose C	Hemmung	ohne Wirkung	schwache Hemmung
Pepton A	Verstärkung	Verstärkung	ohne Wirkung
Pepton B	Hemmung	Hemmung	ohne Wirkung

Es empfiehlt sich also, die entsprechenden aktivierenden Fraktionen zu einer Bouillon zuzusetzen, in der man ein kräftiges Hämotoxin zu erzielen wünscht. Noch mehr empfiehlt Walbum Alkoholextraktion des Pepton, das man zur Bereitung der Bouillon verwendet.

Untersuchungsmethode: Die besten Dienste leistet das kolorimetrische Verfahren. Madsen versetzt zu diesem Zwecke eine 5-proz. Aufschwemmung durch Waschen mit isotonischer Kochsalzlösung von Serum befreiter roter Blutkörperchen mit verschiedenen Mengen des zu untersuchenden Hämotoxins und vergleicht die durch das Hämotoxin (bei 37°) hervorgerufene Farbenintensität mit der Wirkung von 60 und 120 Teilen eines Wasserglyzeringemisches auf

einen Teil Blut. Die Nuance $\frac{1}{60}$ und $\frac{1}{120}$ entspricht dabei der Lösung des dritten und sechsten Teiles der roten Blutkörperchen, da bei 5-proz. Blutverdünnung die komplette Lösung einer Farbennuance $= \frac{1}{20}$ entspricht.

Bindung des Hämotoxins an die Stromata: Um festzustellen, ob das Hämotoxin vor der Auflösung der roten Blutkörperchen aus der Flüssigkeit verschwindet, also an die Erythrocyten gebunden wird, hat Volk folgende Methode angewendet:

Zu bestimmten Mengen von Kaninchenblut werden steigende Dosen Hämotoxin (Staphylokokken-, Vibrionenfiltrat) zugesetzt, das Flüssigkeitsvolumen dabei durch Zusatz von NaCl-Lösung konstant erhalten und nach zweistündigem Stehen im Brutschranke die Mischung auf ihre Lösungskraft ausgewertet. Die Wertbestimmung geschieht kolorimetrisch (s. o.). Die Resultate erfahren keine Aenderung, wenn man statt der roten Blutkörperchen die Stromata allein verwendet (Volk & Lipschütz). Um diese zu erhalten, löst man rote Blutkörperchen in destilliertem Wasser auf und setzt eine geringe Menge Kochsalz in Substanz hinzu. Die Blutschatten werden abzentrifugiert. Sie absorbieren das Hämotoxin, während in der obenstehenden Flüssigkeit zugesetztes Hämotoxin nachweisbar bleibt. Aus Volks mit dieser Methode angestellten Versuchen geht hervor, daß anfangs um so mehr Hämotoxin gebunden wird, je mehr bei gleichbleibender Blutmenge hinzugefügt wurde, daß aber diese Zunahme immer geringer wird. Anders ausgedrückt: die absolute Absorptionsmenge wächst, während die relative abnimmt. Diese Resultate stimmen mit denen Schurs überein, der fand, daß um so mehr Blut gelöst, je mehr Hämotoxin zugesetzt wird, die relative Zunahme von einem bestimmten Punkte an ebenfalls sinkt.

Der Bindung braucht nicht stets eine Hämolyse zu folgen. Läßt man nämlich ein hämolysierendes Bakterienfiltrat stehen, so wird es allmählich schwächer und verliert die Fähigkeit, rote Blutkörperchen aufzulösen, trotzdem Bindung eintritt. Nach der von Ehrlich eingeführten Nomenklatur nennt man solche abgeschwächte Toxine „Toxoide". Setzt man sie zu roten Blutkörperchen zu, und nach zweistündigem Stehen im Brutschranke aktives Hämolysin, so vermag dieses die Blutkörperchen nicht mehr zu lösen. Auch durch mäßiges Erwärmen und andere künstliche Mittel kann man diese Abschwächung erreichen (Ehrlich).

Quantitative Versuche mit verschiedenen Mengen des Hämolysins. Die Wirkungsweise der Hämolysine wurde von Arrhenius & Madsen an dem Filtrate von Tetanuskulturen eingehend untersucht und mit der hämolysierenden Wirkung von Alkalien, vor allem NH_3 und NaOH, verglichen. Sie bedienten sich dabei einer 2,5-proz. Aufschwemmung gewaschener Pferdeblutkörperchen. Der Grad der Hämolyse wurde mit einer Lösung von 2,5 cm^3 Pferdeblut in 100 cm^3 destilliertem Wasser verglichen, wobei letztere gleich 100 gesetzt und durch Verdünnungen eine Farbskala hergestellt wurde (50, 25, 20 u. s. f.). —

Aus ihren Versuchen ergab sich, daß die Hämolyse bei Zunahme der Hämotoxinmenge ungefähr proportional dem Quadrate der Hämo-

toxinkonzentration wächst. Bei Ueberschuß von Hämotoxin ist der Grad der Hämolyse um so größer, je mehr Blut man zusetzt. Wird aber die Blutkonzentration so groß, daß keine komplette Lösung mehr eintritt, so erhält man nach kurzem Ansteigen ein Maximum, dem bei Bakterienhämotoxin (Tetanus) ein ganz allmählicher Abfall folgt, im Gegensatz zur Wirkung der Alkalien, die plötzlicheren Abfall zeigen.

Einfluß der Temperatur: Bei chemischen Vorgängen wächst die Reaktionsgeschwindigkeit, die ursprünglich betrachtete gleich 1 gesetzt, bei mittlerer Temperatur für je 10° in einem Verhältnis, das zwischen 193 : 1 (Verseifung von Aethylacetat durch starke Basen) und 4,2 : 1 (Inversion des Rohrzuckers) liegt. Bei Tetanushämotoxin beträgt diese Zunahme für 10° und 2,5 Proz. Blut 3,04 : 1. — Der Einfluß der Erwärmungszeit auf 37° macht sich bei allen mittleren Konzentrationen durch außerordentlich starke Zunahme der Hämolyse geltend. Arrhenius & Madsen führen dies auf gesteigerte Hydrolyse zurück. Je geringer die Konzentration des Hämotoxins, desto größer ist der Einfluß der Temperatur. Madsen & Walbum, welche ihre Untersuchungen auf Hämotoxine verschiedener Bakterien ausdehnten (Tetanus, Staphylokokken, Vibrionen [Nasik] und Streptokokken), fanden, daß im ganzen und großen das Optimum des hämolytischen Effektes bei 35° liegt. Doch folgen nicht alle Filtrate einer Regel. So z. B. weichen einige Tetanuskulturen von der Regel ab, indem ihr Optimum zwischen 20° und 30° liegt und bei höherer Temperatur ein erhebliches Absinken des Effektes wahrzunehmen ist, ohne daß eine Abschwächung des Hämotoxins als Ursache der Erscheinung angenommen werden dürfte. Erwärmt man es nämlich vor Anstellung des Versuches kurze Zeit auf 37°, so steigt seine hämolytische Kraft oft bedeutend. — Aehnliche Abweichungen von der Regel werden auch zuweilen bei Staphylokokkenfiltraten beobachtet. Zeigt ein Hämotoxin ein solches Verhalten, so tritt dieses konstant bei allen Versuchen auf.

Wirkung von Salzen: Um die Wirkung von Salzen auf die Hämolyse durch Hämotoxine zu studieren, muß man die roten Blutkörperchen in einer Zuckerlösung suspendieren. Eine 8-prozentige Saccharoselösung beeinträchtigt aber, wie v. Eisler beobachtet hat, die Hämotoxinwirkung nicht unwesentlich. Nach den Versuchen dieses Autors läßt nur KCl diese Wirkung unbeeinflußt. NaCl, KNO_3, $NaNO_3$ setzen in geringen Konzentrationen (0,01 ccm Normallösung) die Wirkung herab, ebenso in höheren Konzentrationen (0,4 ccm), in mittleren lassen sie die Wirkung unbeeinflußt. Na_2SO_4, K_2SO_4, noch mehr essigsaures Natrium und am meisten $CaCl_2$ beeinträchtigen in allen Konzentrationen die Wirkung. Noch stärker ist die Wirkung von $MgCl_2$, $MgSO_4$, K_2CO_3 und Na_2CO_3.

Höhere Salzkonzentrationen hemmen durchwegs (Volk & Lipschütz).

Zur Orientierung über die Frage bezüglich der Beinflussung der Hämolyse durch Zusatz von Salzen sei auf die Arbeiten von Nolf, Pohl, Bashford, Markl hingewiesen. Aus den Arbeiten Markls geht hervor, daß er die stark hemmende Wirkung hoher Salzkonzentrationen damit erklärt, daß die osmotischen Verhältnisse der Zellmembranen der Erythrocyten derart verändert werden, daß

die Hämolysine nicht angreifen können, d. h. sie für Hämoglobin nicht permeabel machen können.

Diese Annahme läßt sich nicht mehr aufrecht erhalten, seit wir wissen, daß es hämolysierende Agentien gibt, deren Wirkung durch Salzzusatz wesentlich begünstigt wird. Dies gilt für die gallensauren Salze (G. Bayer) und die giftigen Derivate der Kokainreihe (Přibram). Wir haben allen Grund anzunehmen, daß die Wirkung der Salze in einer Veränderung der Löslichkeitsbedingungen für das betreffende hämolysierende Agens beruht. So löst sich z. B. Kokain in einem kochsalzreichen (10-proz. Kochsalzlösung) Medium schlechter als in einem kochsalzarmen (1-proz.). Der Teilungskoeffizient wird hierdurch zugunsten der Blutkörperchen geändert, und es tritt Hämolyse ein. Setzt man dem (wässerigen) Medium eine Eiweißlösung (Serum) zu, so hat Salzzusatz den entgegengesetzten Effekt, weil das salzreiche eiweißhaltige Medium mehr Kokain aufzunehmen vermag als das salzarme. Für das Hämotoxin ergibt sich aus diesen Betrachtungen, daß es sowohl in zuckerhaltigem wie in salzreichem Medium zurückgehalten und so an seiner Wirkung gehemmt wird. Neben der Aenderung des Teilungskoeffizienten spielt bei diesen Erscheinungen zweifellos auch die Aenderung der Oberflächenspannung durch Salzzusatz eine wesentliche Rolle. Sowohl die Oberflächenspannung der Lösungen gallensaurer Salze (Traube), als auch die der Kokainlösung (Přibram) wird durch Salzzusatz wesentlich erhöht*).

Wirkung des normalen Serums und seiner Bestandteile. Normales Serum, d. h. Serum, das von einem nicht vorbehandelten Tiere stammt, hemmt die Hämotoxinwirkung recht erheblich. Für verschiedene Hämotoxine ist diese Hemmung verschieden intensiv, ebenso ist der hemmende Einfluß verschiedener Tiersera untereinander nicht gleich.

Von den Bestandteilen des Serums sind vor allem Eiweiß und Cholesterin imstande, die Hämolyse durch Hämotoxine zu hemmen.

Die Frage, ob die Eiweißkörper des Serums an der Hämotoxin hemmenden Wirkung beteiligt seien, wurde zuerst von P. Th. Müller untersucht, nachdem vorher Arrhenius und Madsen als sehr wahrscheinlich angenommen hatten, daß die Wirkung höherer Serumkonzentrationen (0,01—0,5 ccm) auf den Eiweißgehalt zu beziehen sei. Müller kam zu der entgegengesetzten Anschauung.

Nach Eisler ist das Globulin des Serums in dieser Beziehung ebenso wirksam wie das Serum selbst, während das Albumin (gegen Tetanus- und Staphylokokkenhämotoxin) unwirksam ist. Bemerkenswert erscheint der Befund dieses Autors, daß das mit Aether

*) In der Abhandlung „Zur Frage der Kokainhämolyse“ übersah ich leider die mir damals unbekannte Arbeit Traubes, der die Aenderung der Oberflächenspannung von Gallenlösungen durch Salzzusatz zuerst beschrieben hat. Daß ich beim Studium der hämolytischen Erscheinungen im Reagenzglase die Verteilung der zu prüfenden Substanz zwischen Blutkörperchen und wäßrigem Medium in den Vordergrund stelle, scheint mir nach dem derzeitigen Stande der Frage als unbedingt erforderlich. Daß andere physikalische Beziehungen (Haftdruck, Zersetzungsspannung etc.) gleichzeitig eine wichtige, bei der Beurteilung der Versuchsresultate nicht zu vernachlässigende Rolle spielen, habe ich in allen meinen Abhandlungen nachdrücklich betont und durch die Mitteilung der exakten Zahlen für die Herabsetzung der Kapillarität der Kokainlösungen durch Salze auch wieder zum Ausdruck gebracht. Die Arbeiten Traubes, denen wir so viel Wertvolles verdanken, „geflissentlich zu ignorieren“, lag mir ferne.

vollständig extrahierte Serum oder Globulin ebenso wirksam ist, wie das nicht extrahierte, daß sich aber trotzdem mit dem Aetherextrakte eine nicht unbeträchtliche Hemmung der Hämolyse durch Tetanushämotoxin erzielen läßt. Auch aus dem an sich unwirksamen Albumin konnte ein wirksames Extrakt gewonnen werden, was wohl darauf schließen läßt, daß durch die Behandlung mit Aether ein durch Adsorption von Eiweißkörpern festgehaltenes und seiner Wirksamkeit beraubtes Lipoid frei wird. Die Untersuchungen über die Aufhebung der hemmenden Wirkung des Globulins durch Fermente lassen sich dahin zusammenfassen, daß Trypsin und Steapsin wirkungslos sind, während die Pepsinverdauung entsprechend der Abnahme des koagulablen Eiweißes in der Globulinlösung je nach der Zeitdauer der Einwirkung eine Abschwächung oder vollständige Aufhebung der hemmenden Wirkung hervorruft.

Die Wirkung von Cholesterin auf Bakterienhämotoxine untersuchte zuerst Noguchi und fand, daß die antihämotoxische Wirkung der Blutsera ihrem Gehalte an Cholesterin zuzuschreiben sei. Landsteiner zeigt in seinen Untersuchungen mit v. Jagic, Reich, v. Eisler, Botteri, daß die Hämolysine des Blutserums eine bis zu einem gewissen Grade spezifische Affinität zu kolloiden Substanzen, besonders zu Lipoiden, besitzen, und führt den Nachweis, daß auch der Aetherextrakt aus roten Blutkörperchen Tetanushämotoxin bindet. Dasselbe gilt für Vibrionenhämotoxin (Přibram). Landsteiner fast den Vorgang als eine Art Adsorptionserscheinung auf, bei welcher mehrere Teilfaktoren in Betracht kommen: Lösungsaffinitäten (physikalische Beschaffenheit der Lipoide), und der chemische Charakter der Stoffe. Insbesondere für das Cholesterin hebt Landsteiner die Bedeutung des chemischen Charakters neben der physikalischen Beschaffenheit hervor: Vorhandensein der Hydroxylgruppe (Hausmann, Abderhalden und Le Count) und Fähigkeit, basische Farbstoffe aufzunehmen (Overton).

Von den alkohollöslichen und ätherlöslichen Bestandteilen des Serums ist das Cholesterin am stärksten antihämotoxisch wirksam, dagegen sind weder die Cholesterinester (Oelsäure- und Palmitinsäureester), noch das Lecithin imstande, die Hämolyse durch Tetanushämotoxin zu beeinträchtigen.

Die Wirkung des Cholesterins ist übrigens bei differenten Hämotoxinen wesentlich verschieden. Tetanushämotoxin wird beispielsweise von Cholesterin intensiv beeinflußt (Landsteiner & Eisler), etwas weniger Vibrionenhämotoxin (Přibram), Staphylokokkenhämotoxin überhaupt nicht (v. Eisler). Letzteres scheint mit der erwähnten Annahme Bajardis im Einklang zu stehen, daß die Wirkung des Staphylokokkenhämotoxins wesentlich eiweißspaltend sei.

Daß ein Teil der Hämotoxin-hemmenden Kraft normaler Sera mit jenen „echten Antihämotoxinen" zusammenfällt, welche wir durch Einverleibung von Hämotoxin im Tierkörper erzeugen können, ist außerordentlich wahrscheinlich. Die Besprechung des „Antihämotoxingehaltes normaler Sera" soll in einem späteren Kapitel folgen.

Wirkung der Hämotoxine im Tierkörper.

Die ersten systematischen Untersuchungen über die Wirkungsweise der hämolysierenden Bakterienfiltrate im Tierkörper wurden von Ch. Todd und Kraus & Ludwig veröffentlicht. Die

Hämolyse erfolgt auch im Tierkörper und äußert sich bei intravenöser Injektion in Hämaturie und Hämoglobinurie (Ausscheidung von Blutkörperchen und Hämoglobin), sowie sekundärer Anämie (Makro-, Mikro-, Poikilocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen, sowie Verminderung der Zahl der Erythrocyten). Schon Cesaris-Demel hatte eine Ansammlung von Hämosiderin in der Milz bei Tieren, die mit Bakterienfiltraten (Staph., Pneum.) injiziert worden waren, konstatiert Czeczowiczka fand außer dieser Vermehrung des Hämosideringehaltes eine Alteration des Knochenmarkes, durch welche sie das Fettmark in lymphoides umwandelt. Die übrigen Erscheinungen (Fettdegeneration usw.) wiesen nichts Besonderes auf. Auch die Resultate Strengs decken sich mit den erwähnten.

Mit Recht wird von den Autoren auf die Bedeutung hingewiesen, welche diese Wirkung der Bakterien auf die Erythrocyten im Verlaufe von Infektionskrankheiten haben kann. Aber auch bei Anämien scheinbar nicht infektiösen Ursprunges können nicht pathogene Mikroorganismen durch ihre blutlösende Eigenschaft das Krankheitsbild möglicherweise hervorrufen, was noch wahrscheinlicher wird, wenn wir eine Tatsache berücksichtigen, welche Schur näher untersucht hat.

Injiziert man nämlich einem Kaninchen von 1 kg Körpergewicht nur 2 ccm eines Hämotoxins (Staphylokokkenfiltrat), von dem zwei Tropfen imstande sind, 5 ccm einer 5-proz. Blutaufschwemmung vollständig zu lösen, so erhält man bei dem Tiere die Erscheinungen der Anämie (nach ca. 5—6 Tagen). Dies erklärt der Autor damit, daß sich das Hämotoxin auf sämtliche Blutkörperchen in gleicher Weise verteilt und diese — ohne sie zu lösen — doch so weit schädigt, daß sie nachträglich im Organismus zerstört werden.

Von einiger Bedeutung erscheint auch die Frage, auf welchem Wege pathologischerweise Hämotoxine in den Blutkreislauf gelangen können. Dies kann der Fall sein bei jeder Septikämie, bei welcher Hämotoxinbildner direkt im Blute kreisen. Eine andere Aufnahmspforte ist der Darmtraktus. Aus Untersuchungen von Mayerhofer und Pribram wissen wir, daß die normalerweise für Toxine nur sehr schwer durchlässige Darmwand bei akuten Enteritiden abnorm permeabel wird. Diese Permeabilität erstreckt sich auch auf Toxin und Hämotoxine, vermag also sehr wohl zur Erklärung von Anämien herangezogen zu werden, die mit Symptomen vonseiten des Intestinaltrakts einhergehen. Die Annahme gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit durch die Tatsache, daß eine Reihe von Darmbakterien intensive Hämotoxinbildner sind (Wasservibrionen z. B.) und wird noch wahrscheinlicher durch die von Tejes festgestellte Tatsache, daß Extrakte aus Darmbakterien (Coli, Typhus, Dysenterie) nach Darmpassage der Kulturen, intravenös injiziert schwere Anämien zu erzeugen vermögen.

II. Antihämotoxine.

1. Antihämotoxine normaler Sera.

Der Gehalt normaler Sera (Pferdeserum u. a.) an Antihämotoxinen, wurde zuerst von Kraus und Clairmont konstatiert. Neisser, Neisser & Wechsberg wiesen nach, daß ein und dasselbe normale Serum verschiedenen Hämotoxinen gegenüber verschieden stark wirkt. Sie zeigten ferner, daß Serum, dem man zuerst Staphy-

lokokkenhämotoxin in genügender Menge zusetzt, so daß bei weiterem Zusatz eine Neutralisierung desselben nicht mehr stattfindet, von seiner Wirksamkeit gegen Tetanushämotoxin nichts eingebüßt hat.

Aus diesem Versuche geht hervor, daß die neutralisierende Wirkung eines Serums für Hämotoxine verschiedener Herkunft nicht identisch ist. Damit stehen offenbar auch die oben erwähnten Tatsachen im Zusammenhang, aus denen sich ergeben hatte, daß in dem einen Falle Cholesterin eine hemmende Wirkung ausübt, im anderen Falle nicht.

Das Wesen der Antihämotoxinbildung scheint, wie wir noch auszuführen Gelegenheit nehmen werden, darauf zu beruhen, daß kolloide Substanzen im Organismus (im Serum) vorhanden sind, welche Hämotoxin aufzunehmen (zu lösen oder zu adsorbieren) imstande sind. Eine Konzentrierung dieser, für jedes Hämotoxin differenten Substanzen („Phasen") führt zur Anreicherung an Antihämotoxin. Diese Hypothese besagt, daß die Antihämotoxine normaler Sera und jene der Immunsera identisch sind, und daß im Immunserum eine bestimmte Phasengruppe, jene, welche das zur Immunisierung verwendete Hämotoxin am stärksten zu adsorbieren vermag, am reichlichsten vorhanden ist. Für die Identität sprechen u. a. auch Versuche von Kraus & Lipschütz über die Bindungsgeschwindigkeiten von Antihämotoxinen normaler und Immunsera mit einem und demselben Hämotoxin. Die Vereinigung geht mit gleicher Geschwindigkeit vonstatten, wenn auch vom Immunserum kleinere Mengen genügen als vom Normalserum.

2. Immunantihämotoxin: Darstellungsmethode.

Injiziert man Tieren ein Bakterienhämotoxin (die Menge richtet sich nicht nur nach dem Gehalte an Hämotoxin, sondern auch nach der sonstigen Giftigkeit) und macht nach ein bis zwei Injektionen einen Aderlaß, so enthält das Serum des Tieres einen Körper, der das zur Injektion verwendete Hämotoxin neutralisiert.

Dieses Phänomen dürfte darauf beruhen, daß durch die Immunisierung jene Serumbestandteile vermehrt werden, die das zur Immunisierung verwendete Hämotoxin zu binden vermögen, indem sie es physikalisch oder chemisch neutralisieren.

Aus den bei der Agglutination, Präzipitation, Komplementablenkung zur Beobachtung gelangenden physikalischen Phänomenen können wir schließen, daß die bei der Immunisierung eines Tieres mit Bakterien, artfremdem Eiweiß etc. stattfindende Reaktion mit einer Aenderung der Oberflächenspannung einhergeht, die, jedenfalls in ihrem Endresultat, eine Abnahme der Oberflächenspannung bei inniger Mischung von Antigen und seinem Gegenkörper zur Folge hat. Eine derartige Abnahme der Oberflächenspannung verringert den „chemischen Widerstand", d. h. die Reaktion wird beschleunigt. Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme des Reaktionsproduktes — in unserem Falle des Antikörpers — da Oberflächenenergie frei wird, die zur Bildung des Reaktionsproduktes verwendet werden kann. Da nun das Reaktionsprodukt, der Gegenkörper (Antihämotoxin) bei inniger Mischung mit dem Antigen nach der oben gemachten Annahme wieder eine Herabsetzung der Oberflächenspannung zum Endergebnis hat, so wird die ebenerwähnte Vermehrung des Reaktionsproduktes

selbst zur Folge haben müssen, daß bei jeder folgenden Injektion die „chemischen Widerstände“ abnehmen, die Reaktion immer rascher und immer vollkommener verläuft, mit einem Worte: Die Reaktionsfähigkeit des immunisierten Tieres steigt durch Einverleibung des Antigens.

Wirkungsweise der Antihämotoxine im Reagenzglase. Untersuchungsmethode.

Das Prinzip ist das bei der Auswertung der Antitoxine übliche. Man sucht die kleinste Menge Antitoxin (Serum), welche eben noch imstande ist, die einfach lösende Dosis des Hämotoxins unwirksam zu machen. Da der Neutralisierungsvorgang wesentlich von der Einwirkungsdauer des Antihämotoxins auf das Hämotoxin abhängig ist, muß man das Hämotoxin längere Zeit (ca. $^1/_2$ Stunde) bei 37° C der Wirkung des antihämotoxischen Serums aussetzen, ehe man die zur Beurteilung der Giftwirkung nötige Blutkörperchenaufschwemmung zusetzt. Die Versuchsanordnung ist folgende:

Eine Reihe von Reagenzgläschen wird mit absteigenden Mengen von hämotoxischen Dosen (0,5, 0,2, 0,1 bis 0,001 ccm) in je einem ccm NaCl-Lösung beschickt, und je 2 ccm einer 5-proz. Aufschwemmung in isotonischer*) Kochsalzlösung gewaschener roter Blutkörperchen hinzugefügt, und durch Schütteln sofort gut durchgemischt. Die Mischungen läßt man zwei Stunden bei 37° und findet so, wie bereits im Abschnitt über Hämotoxine beschrieben, die kleinste noch lösende Hämotoxinmenge**). Man achte dabei auf die angegebene Reihenfolge. Bringt man nämlich die Blutkörperchenaufschwemmung zuerst in die Röhrchen, und setzt dann die (spezifisch leichtere!) Hämotoxinlösung hinzu, so schichtet sie sich oben auf, wodurch die oberste Schicht der Blutkörperchenaufschwemmung unmittelbar mit einer viel größeren Konzentration des Hämotoxins in Berührung kommt, als man beabsichtigt (KOEPPE). Dieser Versuchsfehler kann auch dadurch umgangen werden, daß man mit dem Toxinzusatz so lange wartet, bis sich die Blutkörperchen zu Boden gesenkt haben; die Toxinlösung ist in diesem Falle nur auf die Kochsalzlösung geschichtet und mischt sich erst beim Umschütteln mit den Blutkörperchen (MADSEN und WALBUM). Nun füllt man eine Reihe von Röhrchen mit absteigenden Mengen (1,0, 0,5, 0,1 bis 0,001 ccm) Serum (Antitoxin), das vorher inaktiviert sein muß (s. u.), und bringt in jedes Röhrchen die auf oben angegebene Weise gefundene kleinste noch lösende Hämotoxinmenge. Ein Kontrollröhrchen wird mit dem Serum allein, ein anderes mit Hämotoxin (kleinste lösende Dosis) versehen. Alle diese Mischungen, die Kontrollröhrchen inbegriffen, werden dann durch Zusatz von Kochsalzlösung auf gleiches Volumen gebracht und bleiben eine halbe Stunde bei 37° (Wasserbad oder

*) Das Waschen (d. h. die Befreiung von anhaftendem Blutserum) geschieht durch wiederholtes Aufschwemmen der Blutkörperchen in isotonischer Kochsalzlösung und Abzentrifugieren. Die Gegenwart des Serums kann die Hämolyse beeinträchtigen; Kaninchenserum ist meist wenig wirksam, was bei Verwendung von Kaninchenblut unter Umständen das „Waschen“ unnötig macht.

**) Es empfiehlt sich, die ungelösten Proben weitere 24 Stunden bei Zimmertemperatur zu beobachten, doch wird es bei vergleichenden Untersuchungen meist genügen, die nach 2 Sunden komplett lösende Dosis zur Auswertung des Antihämotoxins zu verwenden.

Brutschrank) stehen. Diese Zeit pflegt zur Bindung des vorhandenen Toxins an das Antitoxin zu genügen. Dann setzt man zu sämtlichen Röhrchen je 2 ccm Blutkörperchenaufschwemmung und läßt 2 Stunden bei 37⁰ und weitere 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Das Blut im Kontrollröhrchen mit Serum allein muß nach dieser Zeit ungelöst sein, das mit Hämotoxin allein muß vollständig gelöst sein. Die Ablesung des Versuchsergebnisses geschieht nach den im Abschnitte über Hämotoxine erwähnten Methoden. Jenes Röhrchen, in welchem eben noch komplette Hämolyse stattgefunden hat, zeigt die hemmende Wirksamkeit des antihämotoxischen Serums an.

Die Inaktivierung des zu untersuchenden Serums muß der Prüfung deshalb vorangehen, weil das Blutserum der einen Tierart die Blutkörperchen anderer Tierarten aufzulösen imstande ist. Nimmt man Serum und Blut von einem und demselben Tiere, so fällt die Inaktivierung weg. Man inaktiviert durch $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 56—60⁰ C und muß sich stets vor Anstellung des Versuches davon überzeugen, daß die Inaktivierung gelungen ist, d. h., daß das Serum, allein der Blutkörperchenaufschwemmung zugesetzt, sie nicht auflöst.

Bei fraktioniertem Zusatz ändert sich der Wirkungswert. Dies zeigt folgender Versuch, den Madsen nach dem Muster der Versuche von Danysz (Ricin) und Dungern (Diphtherietoxin) an Tetanushämotoxin ausführte: Er fügte zu 2 ccm eines Tetanushämotoxins 0,1 ccm Antitoxin, von dem 1,3 ccm auf einmal hinzugefügt zur Neutralisation ausreichten, also $^1/_{13}$ der neutralisierenden Dosis. Es zeigte sich, daß das Toxin nach diesem Zusatze die Hälfte seiner Wirkung eingebüßt hatte. Bei Zusatz des fünften Teiles der neutralisierenden Dosis (0,25) betrug der Verlust $^9/_{10}$ der ursprünglichen Wirkung, bei Hinzufügung etwa der Hälfte war der Verlust $^{99}/_{100}$. Weitere Versuche zeigten, daß nach Zusatz des fünften Teiles der neutralisierenden Dosis (Verlust an Toxin = $^9/_{10}$) ein Teil dieser Mischung nur bei 37⁰ dieselbe Wirkung hat wie $^1/_{10}$ Vollgift, während bei Temperaturen unter 10⁰ wohl $^1/_{10}$ des Vollgiftes zu lösen vermag, nicht aber ein Teil der genannten Mischung. Setzt man hingegen weniger als den fünften Teil der neutralisierenden Dosis zu, so ändern sich zwischen 0⁰ und 37⁰ die Werte nicht. Madsen schließt nun in seiner ersten Arbeit aus diesem Verhalten in Analogie mit Ehrlich auf die Gegenwart mehrerer Gifte von verschiedener Wirkungskraft. In späteren, gemeinsam mit Arrhenius ausgeführten Arbeiten kommt er zu dem Resultate, die Erscheinung auf einen einfachen chemischen Gleichgewichtszustand zurückzuführen. Es ergeben sich nämlich ähnliche Verhältnisse bei Beobachtung des Gleichgewichtes in einer Lösung für einen teilweise dissoziierten Körper und seine Dissoziationsprodukte.

Auch diese chemische Vorstellung, die uns der richtigen Auffassung bereits bedeutend näher gebracht hat, ist heute nicht mehr in ihrem ganzen Umfange aufrecht zu erhalten. Viele Bedingungen für die Geltung der Gleichgewichtsbedingungen in einer Lösung treffen für die Mischung von Toxin und Antitoxin nicht zu. Vor allem gelten diese Gesetze nur für homogene, vollkommen reversible, echte Lösungen. Das Phänomen kommt aber auch dort zur Beobachtung, wo wir ihm zweifellos kolloidchemische Bedeutung zuerkennen müssen, nämlich bei Elektrolytfällung von Suspensoiden (W. Spring, H. Freundlich). Setzt man beispielsweise zu einer

kolloiden Suspension von Arsentrisulfid jene Menge einer Baryumchloridlösung, welche bei gleichzeitigem Zusatz gerade zur vollständigen Fällung ausreicht, tropfenweise, etwa im Laufe von 45 Tagen zu, dann benötigt man zur vollkommenen Neutralisierung bedeutend mehr, unter Umständen fast die doppelte Menge (Freundlich).

Der Vorgang bei der Neutralisierung von Hämotoxin durch Antihämotoxin entspricht wahrscheinlich nicht einer einfachen chemischen Reaktion, sondern dürfte in zwei Phasen verlaufen (Biltz, Nernst). Die erste Phase dürfte ein Adsorptionsvorgang sein, bei welchem die Konzentration der Reagentien maßgebend ist. Diese Phase prägt dem ganzen Vorgange ihren Charakter auf. Als zweite Phase nimmt Nernst eine chemische Reaktion an, die in einem irreversiblen Vorgange besteht, während nach Biltz ein Zerfall des adsorbierten organischen Stoffes mit relativ geringer Zersetzungsgeschwindigkeit eintreten soll. Ein abschließendes Urteil über das Wesen des ganzen Reaktionsverlaufs läßt sich derzeit nicht fällen.

Wirkung des Antihämotoxins bei Zusatz nach erfolgtem Hämotoxinzusatz („Heilversuche")*).

Eine wichtige Rolle spielen Adsorptionsvorgänge auch bei den sogenannten „Heilversuchen". Darunter versteht man die Ermittelung des Wirkungswertes eines Antihämotoxins bei Zusatz nach erfolgtem Hämotoxinzusatz zu den Erythrocyten. Bei Einhaltung dieser Reihenfolge wird zuerst Hämotoxin von den Blutkörperchen gebunden; läßt man bis zur Einwirkung des Antihämotoxins eine längere Zeit verstreichen, so geht inzwischen ein Teil der Blutkörperchen in Lösung. Die Menge der gelösten Erythrocyten ermittelt man durch Bestimmung des Hämoglobininhaltes der Lösung nach Abzentrifugieren der ungelösten Blutkörperchen („Sediment"). Wäscht man das Sediment zur Entfernung des anhaftenden (nicht adsorbierten) Hämotoxins mit isosmotischer Kochsalzlösung so lange, bis letztere („Waschwasser") bei Zusatz von Erythrozyten keine hämotoxische Wirkung mehr zeigt, so kann man nun auch jene Toxinmenge ermitteln, welche das Sediment absorbiert hat. Man nimmt es wieder in der entsprechenden Menge Kochsalzlösung auf, schüttelt gut durch, und erwärmt 2 Std. auf 37°. Zentrifugiert man wieder, und bestimmt den Hämoglobingehalt der Flüssigkeit aus der Farbintensität der Lösung, so erfährt man die adsorbierte Toxinmenge.

Man kann nun das Antihämotoxin in verschiedenen Intervallen nach Zusatz des Hämotoxins zufügen, und auf die angegebene Weise bestimmen, wieviel des absorbierten Hämotoxins neutralisiert wurde. wieviel noch wirksam ist. Aus derartigen Untersuchungen Madsens ergab sich, daß innerhalb der ersten 15 Minuten die hämolytische Wirkung des Tetanusfiltrates durch Antihämotoxin aufgehoben werden kann. Während dieser Zeit waren, wie die Kontrollen zeigten, bereits erhebliche Mengen Hämotoxin von den roten Blutkörperchen gebunden worden. Eine Hämolyse war zu dieser Zeit noch nicht

*) Behring faßt den Begriff der „Heilwirkung" viel enger als dies gewöhnlich geschieht, indem er damit nur die restitutio ad integrum der durch die Krankheit (Vergiftung) bereits geschädigten Zellen bezeichnet. Nach dieser Nomenklatur wäre die „Heil"wirkung der Autoren besser als „Schutzwirkung durch Antitoxin nach Zusatz von Toxin" zu bezeichnen.

erfolgt, aber auch während diese im Gange war (nach 30 Minuten, sogar nach 1—2 Stunden), konnte mit großen Dosen Antihämotoxin eine Schutzwirkung erzielt werden. KRAUS & LIPSCHÜTZ zeigten, daß die Schutzwirkung auch bei anderen Hämotoxinen zu erreichen ist (Staphylokokken-, Vibrionenfiltrate), und verglichen die neutralisierenden Wirkungen der Antihämotoxine bei verschiedenen Hämotoxinen. MADSEN brauchte nach 5 Minuten ungefähr das Doppelte, nach 15 Minuten das Dreifache, nach 30 Minuten das Fünffache derjenigen Antitoxinmenge, welche bei sofortigem Zusatz den gleichen Effekt hatte. KRAUS & LIPSCHÜTZ vermochten bei ihren Versuchen mit Tetanushämotoxin die 5 Minuten exponierten Blutkörperchen selbst mit der hundertfachen, im Versuche mit Vibrionenhämotoxin mit der tausendfachen neutralisierenden Dosis vor der Auflösung nicht zu schützen. Dagegen genügte bei Staphylokokkenfiltraten 5 Minuten nach Zusatz des Hämotoxins schon die zehnfache, nach 10 Minuten die tausendfache Dosis. Wie die Autoren weiter zeigen, erfolgt bei verschiedenen Giften trotz sofortiger Bindung doch nicht gleichzeitig Hämolyse (so z. B. wird vom Vibrionenlysin in der Zeiteinheit mehr gebunden als vom Tetanuslysin).

KRAUS & AMIRADZIBI haben sich mit der Frage beschäftigt, wo die Neutralisierung des Hämotoxins durch Antihämotoxin zustande kommt. Es besteht die Möglichkeit, daß eine solche Neutralisierung in den Blutzellen, oder daß sie außerhalb dieser stattfindet. Aus den Untersuchungen der genannten Autoren geht letzteres hervor: Erythrocyten vermögen Antihämotoxin nicht aufzunehmen, auch dann nicht, wenn sie vorher mit Hämotoxin behandelt wurden, ohne daß es bis zur Lösung kam. Es scheint sogar nach diesen Versuchen, daß Hämotoxin, das von Blutkörperchen aufgenommen war (adsorbiertes Hämotoxin) wieder in das antitoxinhaltige Medium abgegeben und dort neutralisiert wird.

Die Wirkung des Antihämotoxins im Tierkörper.

Im Tierkörper läßt sich die Wirkung des Hämotoxins durch Antihämotoxin aufheben, wobei geringe Mengen des letzteren genügen, um die Tiere vor der Hämotoxinwirkung (Hämaturie, sekundäre Anämie) zu schützen. Das antilytische Serum kann auch am Tage vor der Injektion des Hämotoxins subkutan verabreicht werden, um die gleiche Wirkung zu entfalten (TODD, KRAUS & LUDWIG).

Ob der normale Antihämotoxingehalt des Blutserums eines Tieres die Wirkung des eingebrachten Bakterienhämotoxins aufhebt, haben KRAUS & LIPSCHÜTZ experimentell untersucht. Solche Tiere erleiden zwar keine Schädigung, doch ist ihr Serum nach Injektion großer Hämotoxinmengen ebenso wirksam wie zuvor. Wahrscheinlich tritt hier die Wirkung des Serums in den Hintergrund gegenüber der der Organe. In diesen haben die genannten Autoren nämlich ähnliche antihämotoxische Eigenschaften nachgewiesen, wie sie dem Serum zukommen, und zwar sowohl im Organbrei, als auch in Filtraten aus Kochsalzextrakt. Durch ihre Gegenwart wird auch das rasche Verschwinden der Hämotoxine aus dem Blutkreislauf bei einigen Tieren (Megatherium-Hämotoxin bei Kaninchen z. B.), deren Serum kein normales Antitoxin enthält, erklärt. Eine Abnahme des Antihämotoxingehaltes der Organe nach Injektion großer Hämotoxin-

mengen konnte allerdings nicht konstatiert werden, ist aber angesichts der großen Oberflächen, welche die Organe einnehmen, kaum zu erwarten.

Spezieller Teil.

Bei der Besprechung der blutkörperchenlösenden Eigenschaften der einzelnen Mikroorganismen muß nochmals betont werden, daß nicht jede Hämolyse durch Hämotoxin, d. h. durch Bakterienprodukte mit Antigennatur bedingt ist. Dies ist sicher nachgewiesen bei der Hämolyse durch Staphylokokken, Tetanusbacillen, Vibrionen, Proteus, Megatherium, Milzbrand und Pestbacillen. Auch die Hämotoxinnatur des Streptokokkenhämolysins scheint heute über jeden Zweifel erhaben. Bei vielen der genannten Arten finden sich allerdings neben den Hämotoxinbildnern auch Stämme, denen diese Eigenschaft vollkommen fehlt, obwohl sie morphologisch zur gleichen Gruppe gehören. Daraus ergiebt sich ein wichtiges biologisches Merkmal, das vielfach zur Differentialdiagnose verwendet wurde (Schottmüller, Kraus). Man hat deswegen auch feste Nährböden mit Blutkörperchen verschiedener Tierarten gemischt und zur Züchtung und Differentialdiagnose verwendet*). Auf solchen Nährböden spielen aber neben den echten Hämotoxinen auch andere Stoffwechselprodukte der Bakterien, Reaktionsveränderungen des Nährbodens, Aenderung der Isotonie für die Blutkörperchen usf. eine wichtige Rolle bei der Hämolyse, wodurch wiederum das charakteristische Wesen der Hämotoxine verwischt wird. So sehen wir, daß fast alle Bakterien nach längerer Zeit imstande sind, Blutagarnährböden lackfarben zu machen (Přibram). Trotzdem ist bei genügender Einschränkung der Beobachtungszeit auch auf festen Nährböden ein Unterschied zwischen Hämotoxinbildung und anderen hämolytischen Vorgängen wahrzunehmen, weil sich die Hämotoxinproduktion in viel kürzerer Zeit (8—12 Stunden) bereits deutlich bemerkbar macht als andere Aenderungen des Nährbodens, und weil infolge der langsameren Diffusion des Hämotoxins dieses in der unmittelbaren Umgebung der Kolonien viel intensivere Wirkungen („Hofbildung") zu entfalten vermag als andere Stoffwechselprodukte.

In der Literatur ist häufig der scharfe Unterschied zwischen echtem Hämotoxin und anderen hämolysierenden Stoffwechselprodukten nicht beachtet worden. Es ist daher manche Angabe zu revidieren. In einigen Fällen könnten echte Hämotoxine neben anderen hämolysierenden Stoffwechselprodukten vorkommen. Um späteren Untersuchern die Möglichkeit zu geben, sich über die ganze, die Frage der Hämolyse durch Mikroorganismen betreffende Literatur zu orientieren, sollen im Referat über die Wirkungen der einzelnen Bakterienarten alle vorliegenden Angaben zusammengestellt werden, ohne daß dadurch für die Hämotoxinnatur des Hämolysins irgendetwas ausgesagt würde. Nur, wo diese dem Referenten gesichert erscheint, wird im Texte dies ausdrücklich angeführt werden. Die Besprechung

*) Zu ca. 10 cm^3 verflüssigten, auf 42° abgekühlten Agars wird 1 cm^3 frischen defibrinierten Kaninchen-, Hammel-, Ziegenblutes zugesetzt und die gut verteilte Mischung in Petri-Schälchen ausgegossen. Nach dem Erstarren werden die Platten mit einer Aufschwemmung (1 Oese in 5 cm^3 NaCl-Lösung) des betreffenden Bakteriums bestrichen.

der einzelnen Mikroorganismen erfolgt nach ihrer morphologischen Zusammengehörigkeit.

Staphylokokken (produzieren echte, filtrierbare Hämotoxine).

Das Hämotoxin in Filtraten der einzelnen Staphylokokkenstämme variiert je nach ihrer Herkunft und Virulenz. So fanden NEISSER & WECHSBERG, daß alle aus menschlichen Eiterungen gezüchteten Stämme Hämotoxin produzieren. Das Hämotoxin des Staphylococcus aureus und albus sind identisch, d.h., sie werden durch dasselbe Antihämotoxin neutralisiert. Einige Stämme (fünf Aureusstämme aus Vaccine und Luft gezüchtet) liefern überhaupt kein Hämotoxin. KUTSCHER & KONRICH fanden, daß echte, pyogene, durch ein pathogenes Serum gut agglutinable Staphylokokken ausnahmslos Hämotoxin produzieren, saprophytische, schwerer agglutinable, hingegen wenig oder keines. Ebenso fand OTTO bei drei pyogenen Stämmen von Staphylococcus aureus (aus einer Peritonitis purulenta), Staphylococcus albus (aus einem Abszeß) und Staphylococcus citreus (Furunkel) Hämotoxinbildung, nicht aber bei Luftkeimen (aureus), Keimen von der Haut (albus) und solchen der KRALschen Sammlung (citreus). CAMINITI konnte die Virulenz eines Staphylococcus pyogenes albus durch Passagen steigern, wobei auch die Hämotoxinproduktion zunahm. Nach BAJARDI wirken am stärksten die Filtrate von Staphylococcus pyogenes aureus und albus. Schwächer wirken Micrococcus candicans und aurantiacus, sowie Staphylococcus cereus albus und flavus, alle nur, wenn sie pyogen sind.

Die optimalen Bedingungen zur Hämotoxinproduktion findet der Staphylococcus in einem Nährboden von bestimmter Alkaleszenz. NEISSER & WECHSBERG verwenden einen Nährboden, der durch Zusatz eines Drittels derjenigen Menge Alkali (normal KOH und normal NaOH) gewonnen wird, welche zur völligen Neutralisierung gegen Phenolphthaleïn nötig wäre. Der Alkaligehalt ist dabei nur für die Produktion, nicht für die Wirkung selbst maßgebend. Traubenzucker beeinträchtigt die Produktion (KRAUS & CLAIRMONT), doch läßt sich die Fähigkeit, Hämotoxin zu produzieren, durch Ueberimpfen auf LÖFFLERsche Bouillon wieder herstellen, während die ebenfalls geschädigte Virulenz dauernd in Verlust gerät (H. KAYSER). Einen interessanten Zusammenhang zwischen Gelatineverflüssigung und Hämolyse hat BAJARDI festgestellt: Durch Ueberimpfung in Sera der mit den Proteïnen immunisierten Tiere verlieren die Aureus- und Albusstämme ihr proteolytisches Vermögen. Gleichzeitig produzieren sie — in Bouillon überimpft — geringere Mengen von Hämolysin, und zwar ungefähr noch ebensoviel als Kulturen von candicans und aurantiacus entsprechen würde. — Es scheint also wenigstens ein Teil der Hämolyse auf Kosten der Proteolyse zu erfolgen.

Die Hämotoxinproduktion beginnt etwa am 4. Tage und pflegt ihr Maximum am 9.—13. Tage zu erreichen (NEISSER & WECHSBERG). FRÄNKEL & BAUMANN, die auf Fleischbrühe von gewöhnlicher Alkaleszenz züchten, fanden das Optimum am 6. und 10. Tage. CAMINITI konnte bei seinem Stamme (s. o.) eine Abnahme nach der 2. Woche nicht beobachten, sondern fand nach 29 Tagen noch eine Steigerung derselben. — Plötzliche Schwankungen, Steigen oder Fallen der Hämotoxinmenge sind nach LUBENAU besonders zwischen dem

9. und 13. Tage nicht selten. Auch er findet zuweilen Anhalten auf der Höhe des Maximums oder sehr allmähligen Abfall.

Die Empfindlichkeit der verschiedenen Blutarten ist eine verschiedene, ein und dieselbe Tierart zeigt im allgemeinen konstante Verhältnisse. Am empfindlichsten erweist sich Kaninchenblut, dann Hunde-, Schweine-, Hammel-, Meerschweinchen-, Pferdeblut. Am resistentesten sind Menschenblut, Gänse- und Ziegenblut (Neisser & Wechsberg). Durch längeres Erwärmen auf 48° wird das Hämotoxin der Staphylokokken geschädigt, durch Erhitzen auf 56° (20—30 Min.) zerstört (Neisser & Wechsberg), nach Fränkel & Baumann nicht einmal durch $^1/_2$-stündiges Erwärmen auf 60°. Die beiden Autoren fanden ein hitzebeständiges Staphylokokkenfiltrat, das auch bei 80°, ein anderes, das bei 100° seine hämotoxische Wirkung nicht einbüßte.

Eingehendere Untersuchungen über ein hitzebeständiges Staphylokokkenhämotoxin verdanken wir auch Landsteiner und Rauchenbichler. Sie fanden starke Beeinträchtigung des betreffenden Hämotoxins durch $^1/_2$-stündiges Erwärmen auf 65° C, durch 5 Minuten langes Erhitzen auf 100° gewann dieses Hämotoxin seine blutkörperchenlösende Eigenschaft zum größten Teil wieder. Bei Verdünnung mit Kochsalzlösung wird das Hämotoxin nicht mehr durch Erwärmen auf 65° geschädigt. Bei Verdünnung mit Kulturfiltraten oder Autolysaten von Staphylokokken tritt das Inaktivierungs- und Reaktivierungsphänomen jedoch ebenso prompt ein wie in den unverdünnten Kulturen. Daraus scheint hervorzugehen, daß bei 65° eine Vereinigung des Hämotoxins mit anderen Stoffen der Kulturfiltrate zustande kommt, die bei 100° wieder gespalten wird (Landsteiner).

Ein Hämolysin ganz anderer Art, dem keine Antigennatur zukommt, das nicht hitzebeständig ist, und auch gegen Säure, Lauge und Fermentwirkungen resistent ist, das also sicher nicht als Hämotoxin aufzufassen ist, gewann Fukuhara, indem er den Bakterienrasen mit destilliertem Wasser abschwemmte, die Abschwemmung 24 Std. bei 37° der Autolyse überließ, nach 8 Tage langem Digerieren mit der 10-fachen Menge Alkohol das Filtrat eindampfte, mit warmem Alkohol abermals aufnahm, filtrierte, und nach Abdampfen des Alkohols den Niederschlag in steriler Kochsalzlösung oder Bouillon emulgierte. Es dürfte sich um eine ähnliche Substanz handeln, wie die kürzlich von Burkhard aus Kulturen von Bacterium putidum isolierte, die sich bei der chemischen Analyse als ein Derivat der Erucasäure erwies.

Auf der Blutagarplatte nimmt man bei allen hämotoxinbildenden Stämmen eine vollständige Auflösung des Blutfarbstoffes in der Umgebung der Kolonien wahr (Schottmüller), später wird die ganze Platte lackfarben (eigene Beobachtung). Bei nicht hämotoxinbildenden Stämmen fehlt die Auflösung des Blutfarbstoffes in der Umgebung der Kolonien.

Nöggerath hat die Blutagarplatte zur Differentialdiagnose menschenpathogener und saprophytischer Stämme empfohlen.

Von normalen Sera enthalten Antihämotoxine besonders Pferdeserum, Menschenserum (Neisser, Neisser & Wechsberg), auch Hammel-, Gänse-, Ziegen-, Meerschweinchenserum (vgl. auch Lubenau). Zur Darstellung von Immunantihämotoxin empfehlen Neisser & Wechsberg eine zwei- bis dreimalige subkutane Einver-

leitung von steigenden Dosen (Beginn mit 0,2 ccm) Hämotoxin. Die Tiere (Kaninchen, Ziege) bekommen meist starke Infiltrate und oft Hautnekrosen. —

Streptokokken. (Die Hämotoxinnatur des Hämolysins ist zweifelhaft, aber sehr wahrscheinlich.*) Das Hämolysin ist nur mit Hilfe besonderer, von Besredka und Landsteiner angegebener Methoden in Kulturfiltraten nachweisbar (s. unten)**).

Die Fähigkeit, die roten Blutkörperchen bei direkter Berührung aufzulösen, scheint nach Schottmüller allen Streptokokken unter gewissen Bedingungen zuzukommen, nur schwankt die Intensität der Hämolyse je nach der Virulenz der Stämme bedeutend. Marmorek hatte schon 1895 die Abhängigkeit der Hämolyse von der Virulenz der Stämme konstatiert. Seine späteren Untersuchungen weichen insofern von den Resultaten Schottmüllers ab, als er findet, daß Streptokokken, welche von Scharlachfällen stammten, geringeres hämolytisches Vermögen zeigten. Schottmüller konnte diese Differenz nicht konstatieren, was sich daraus erklären dürfte, daß Marmorek die Hämoloyse an Kaninchenblut, Schottmüller an Menschenblut (Leichenblut) prüfte***).

Lingelsheim, Besredka, Schlesinger, Pane und Lubenau fanden nur bei nicht pathogenen Streptokokken die Fähigkeit, rote Blutkörperchen zu zerstören. Marmorek, Schlesinger und Rieke vermochten durch Tierpassage gleichzeitig die Virulenz und diese Fähigkeit zu steigern. Doch berichtet Schottmüller von Stämmen, welche sich bei Untersuchung auf Blutagar (Menschenblut) auch bei jahrelanger Ueberimpfung trotz häufiger Tierpassagen stets konstant erwiesen. Auch Kerner vermochte bei einem avirulenten, nicht hämolysierenden Stamme durch Tierpassage weder Virulenz noch hämotoxisches Vermögen zu beeinflussen, während er bei anderen Stämmen zeigte, daß Tierpassage das hämolytische Vermögen zwar vorübergehend zu steigern imstande ist, daß aber bereits nach einmaligem Ueberimpfen auf künstlichen Nährboden das erhaltene Vermögen bis zum ursprünglichen Grade der Stammkultur herabgesetzt wurde. Von da ab trat wieder konstantes Verhalten ein.

Nach Meyer zeigen aus Gelenkrheumatismus gezüchtete Streptokokken äußerst geringe Virulenz und Fehlen der Hämolyse.

In neuerer Zeit ist die Frage über den Zusammenhang oder den Parallelismus zwischen Pathogenität und Hämolysinbildung mit Rücksicht auf die große Bedeutung, welche sie für das Puerperalfieber hat, von Gynäkologen lebhaft diskutiert worden. Die meisten bedienten sich in der später zu besprechenden Weise der Blutagarplatte oder Modifikationen derselben zur Differentialdiagnose.

---

*) Die Annahme Notwigs, daß Säureproduktion die Hämolyse durch Streptokokken bedinge, ist sicher falsch; E. Sachs spricht sich nach Widerlegung dieser Ansicht, wie ich glaube, mit Recht für die Hämotoxinnatur aus.

**) Während der Korrektur erschien eine Arbeit von H. Braun, nach welcher in einwandfreier Weise die Darstellung eines filtrierbaren Hämolysins aus Streptokokkenkulturen durch Züchtung in einer Bouillon, die Kaninchenserum (1:10) enthält, gelungen ist. Die Gewinnung eines Antihämotoxins mißlang allerdings auch diesem Autor, ebenso wie früher Besredka. Aehnliches berichtet Fr. Jupille in einer eben erschienenen Mitteilung.

***) Ich finde übrigens auch bei Scharlachstreptokokken meist starke Hämolyse, obwohl ich stets Kaninchenblut verwende (Ref.).

Zangemeister findet unter den hämolysierenden Streptokokken häufiger virulente (Menschen- und tierpathogene) als unter den nicht oder schlecht hämolysierenden. Doch kommen auch hämolysierende Streptokokken als Saprophyten vor. Die nicht hämolysierenden Stämme finden sich vorzugsweise in normalen Körperausscheidungen (Scheide, Speichel, Kot), während sich aus Krebsjauche, Lochialsekret oft hämolysierende Arten züchten lassen. Ebenso fand schon vorher Nieter nicht hämolysierende Stämme in Speichel, Kot, Milch, und auf der Haut; hämolysierende kultivierte er aus Puerperalfieberkranken, Erysipelatösen, Septischen, Phlegmonösen, aus tuberkulösem Sputum, bei Diphtherie, Angina, Lungenemphysem. Uebereinstimmende Angaben finden sich bei zahlreichen anderen Autoren (Fromme und Heynemann, Gonnet, Veit, Freymuth, Freytag, Konrad, Lüdke und Polano, Sigwart, Bondy, Hüssy usf.). Die meisten Angaben gehen u. a. dahin, daß aus gesundem Vaginalsekret niemals hämolysierende Streptokokken gezüchtet werden, wohl aber zuweilen aus dem puerperalen Uterus, auch wenn kein Wochenbettfieber besteht. Dies kann nicht wundernehmen, da wir ja wissen, daß oft Gesunde Träger pathogener Keime sein können (Cholera, Typhus etc.), ohne zu erkranken. Nach den jüngsten Mitteilungen von Vystavel gelang es diesem Autor, durch anaërobe Züchtung nicht hämolysierende Streptokokken zur Hämotoxinproduktion zu veranlassen. Jedenfalls scheint aus den Literaturangaben eindeutig hervorzugehen, daß hämolysierende Streptokokken als pathogen zu betrachten sind, da jedenfalls die Möglichkeit besteht, daß sie gelegentlich Krankheiten hervorrufen (Wochenbettfieber, Erysipel, septische Angina, etc.).

Als Nährboden verwendet Lubenau eine 2-proz. Peptonbouillon, die er nach der Vorschrift von Neisser & Wechsberg (s. Staphylok.) alkalisch macht.

Schlesinger empfiehlt, 24-stündige Streptokokkenkulturen im Dunkeln bei Zimmertemperatur aufzubewahren. Passage durch Zuckerbouillon schädigt das Vermögen, rote Blutkörperchen aufzulösen, nach Kerner außerordentlich. Da das „Hämotoxin", wie Besredka annimmt, den Streptokokken fest anhaftet und in Filtraten daher sehr schwer nachweisbar ist, empfiehlt dieser Autor, direkt aus hämolytischem Herzblut auf Kaninchenserum (vorher auf 55° erwärmt!) zu impfen, und vor dem Filtrieren auf die Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen. Es ist zweckmäßig, dem Kaninchenserum vor der Impfung 2 Tropfen Blut zuzusetzen*).

Nach Kerner bleibt der Hämolysingehalt pathogener Stämme in den ersten 7—14 Tagen ziemlich konstant, scheint dann allmählich abzunehmen, so daß nach etwa 28 Tagen nur schwache Hämolyse, sehr langsam, eintritt.

Landsteiner empfiehlt zur Erzielung stark hämolysierender Kulturen Mäusepassage, eventuell mit dazwischengeschalteter Passage durch Kaninchenblut oder bluthaltiger Bouillon, dann Filtration durch Filtrierpapier. Eintägige Kulturen geben bereits ein gut wirksames Filtrat. Zweckmäßig ist auch ein Zusatz von Stärkelösung

*) H. Braun verwendet eine Bouillon, die Kaninchenserum im Verhältnis von 1 : 10 enthält. (Anm. während d. Korrektur.)

vor der Filtration, welche eine ähnliche Wirkung zu haben scheint, wie der Serumzusatz Besredkas.

Die Wirkung auf verschiedene Blutarten ist ungefähr gleich (Kerner), doch abhängig von dem Nährboden, von welchem der betreffende Stamm gewonnen wurde. So löst z. B. der vom Menschen gewonnene Streptococcus die roten Blutkörperchen des Menschen, Meerschweinchens, auch der Ziege und des Rindes auf, nicht aber die der Gänse und Hühner. Der von der Ziege gewonnene ist gegen Ziegen- und Rinderblut ebenso unwirksam wie gegen Gänse- und Hühnerblut.

Die bereits von Schottmüller konstatierten Farbenveränderungen wurden spektroskopisch von Rieke ausführlich studiert. Er fand, entsprechend dem Farbenumschlag in Burgunderrot, dann Braunrot zuerst nebeneinander die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins und neutralen Methämoglobins, nebst Verdunklung der rechten Hälfte des Spektrums, später vollständiges Methämoglobinspektrum. Der Vorgang erfolgt auch spontan, aber langsamer (erst in 14 Tagen). Durch abgetötete Streptokokkenleiber läßt er sich nicht beschleunigen. Nach Freunds Untersuchungen (mitgeteilt von Boxer), handelt es sich vielleicht nur um ein optisches Phänomen, da die Röhrchen, welche das Oxyhämoglobinspektrum zeigen, saure Reaktion, die mit Methämoglobinspektrum alkalische Reaktion aufweisen. Gegen Erwärmung ist das von Besredka angenommene Hämotoxin der Streptokokken nicht so empfindlich wie das der Staphylokokken. Es wird nach Besredka erst durch 2 Stunden langes Erhitzen auf 70° C vollkommen zerstört, nimmt aber nach Rüdiger auch spontan ab. Auch $ZnCl_3$ vernichtet nach diesem Autor die Wirkung.

Die durch Streptokokken hervorgerufenen Veränderungen in der Blutagarplatte (Menschenblut) wurden von Schottmüller ausführlich untersucht und zur Differenzierung dreier Arten verwendet:

1. Der Strept. longus pathog. seu erysipelatos bildet innerhalb 12—18 Stunden bei 37° rundliche Kolonien, welche einen kreisrunden Hof um sich bilden. Dieser entsteht durch völlige Resorption des Hämoglobins in einem Umkreise von 2—3 mm.

2. Der Strept. mitior seu viridans bildet nach 24 Stunden sehr feine, graue oder schwärzlichgraue Auflagerungen. Die Färbung ist erst spät wahrzunehmen, das Wachstum erfolgt langsam. Nach 36 bis 48 Stunden, zuweilen erst nach 3—4 Tagen, sieht man einen grünen Punkt. Die Resorption ist nur wahrzunehmen, wenn man sehr wenig Blut tropfenweise zusetzt.

3. Der Strept. mucosus (sehr selten) bildet einen schleimigen graugrünen Belag, dessen Glanz nach 48 Stunden verschwindet.

Nach Kerner stimmt die Hämolyse in der Blutplatte mit der in der Bouillon völlig überein, ist also bei hochpathogenen Stämmen am deutlichsten und fehlt bei nicht pathogenen. Boxer konnte bei der Untersuchung von 47 Streptokokkenstämmen auf Menschen- und Pferdeblutagar die von Schottmüller aufgestellten Typen nicht unterscheiden. Ebensowenig konnte er Beziehungen zwischen der Provenienz der untersuchten Stämme und ihrem Wachstum auf Blutagar auffinden. Dagegen bestätigen Baumann, sowie Beitzke & Rosenthal Schottmüllers Befunde. Ueber abweichende Resultate berichten wiederum Hecht und Hulles (Erysipelstreptokokken) und Bondy (Puerperalfieber; vgl. auch die andern oben erwähnten Arbeiten).

Auf einem Nährboden, den Fromme angegeben hat (Impfung eines 5-prozentigen, vom Serum vollständig befreiten „Blutschwammnährbodens"), sollen hämolysierende Stämme pathogener und nicht pathogener Natur zu differenzieren sein. Die letzteren lösen den Nährboden auf, die ersteren (infolge schlechten Wachstums?) nicht. Sigwart bestätigt die Angabe, die wohl noch weiterer Ueberprüfung bedarf.

Normales Hühnerserum hebt die hämolytische Wirkung der Streptokokken auf (Rüdiger), ebenso Menschen- und Kaninchenserum (Besredka). Pferdeimmunserum verhindert nach Meyer die Hämolyse durch Streptokokken, nicht aber antitoxisches. Besredka gibt an, daß ihm die Erzeugung künstlichen „Antihämotoxins" nicht gelang.

Pneumokokken. (Hämotoxinnatur des Hämolysins fraglich; es ist nicht filtrierbar.)

Casagrandi gibt an, daß die Hämolysine der Diplokokken in den Bouillonkulturen jener Varietäten entstehen, welche bei subkutaner und intravenöser Injektion stets pathogen sind. Jene Varietäten, welche keine Hämolysine erzeugen, erweisen sich meist nur bei intravenöser, nicht aber bei subkutaner Einverleibung als pathogen. — Bei der Herstellung von hämotoxischen Filtraten ergeben sich bereits Schwierigkeiten, so daß es zweifelhaft ist, ob wir es mit echten Hämotoxinen zu tun haben. Zur Herstellung von Filtraten gibt Montelli[101] folgenden Nährboden an: vor der Impfung werden einige Tropfen Kaninchenblut der Bouillon zugesetzt, 1 Stunde auf 55° erhitzt und nach Prüfung der Sterilität Blut von Kaninchen, die mit Diplokokken immunisiert waren, zugesetzt. Dieser Nährboden wird geimpft und nach erfolgtem Wachstum filtriert.

Kaninchenblut wird aufgelöst, Hundeblut nicht (Montelli).

Die durch Pneumokokken bewirkte Hämolyse weicht von der anderer Mikroorganismen erheblich ab. Sie lösen zuerst das Hämoglobin auf und fällen es dann in Flocken von rostbrauner Farbe (Centanni). Schottmüller erwähnt, daß die mit Blut versetzte Bouillon grün wird.

Durch Erwärmen wird das Hämolysin vernichtet (Montelli).

Normales Kaninchenserum enthält nach Casagrandi Antihämolysine, die durch die Einverleibung hämolysierender Kulturen wirksamer werden.

Auf Blutagar bildet der Pneumococcus nach Schottmüller einen intensiv dunkelgrünen Farbstoff („saftiger Belag von grüner Farbe"). Eine makroskopisch sichtbare Hämolyse läßt sich nach diesem Autor nicht beobachten. Das charakteristische Wachstum auf hämoglobinhaltigem Nährboden, der dabei grau und weich wird, hat Rymowitsch beobachtet.

Der Diplococcus catarrhalis (Pfeiffer) zeigt schwache Hämolyse in Bouillonkulturen (Lubenau).

Der Micrococcus tetragenes wurde nach Lubenau von Lode eingehend studiert. Im Reagenzglase zeigt er nur schwache Hämolysinproduktion*). Das Hämolysin läßt sich von den Bakterien durch Filtration nicht trennen. Dagegen ergaben die Untersuchungen

*) Arallani konnte mit einem bei einer perniziösen Anämie gewonnenen Stamme durch intravenöse Injektion bei Tieren das gleiche Krankheitsbild erzeugen.

mit der EIJKMANNschen Blutagarplatte eigentümliche Resultate: Kaninchen- und Meerschweinchenblut wird in weitem Umkreise der isolierten Kolonien gelöst. Rattenblut gab kleinere Aufhellungskreise, Rinderblut inkonstante Resultate.

Bei Verwendung von Hühnerblut kommt es entweder gar nicht, oder erst nach 3 Tagen zur Bildung eines klaren Ringes, dagegen schon nach 12—34 Stunden zu einer scharf umschriebenen, im auffallenden Lichte grünlichen Verfärbung des Blutfarbstoffes. Mikroskopisch erkennt man die scheinbar unversehrten, aber entfärbten Blutkörperchen. Häufig sieht man einen weißen Hof mit braungrünem Ringe, „und man hat den Eindruck, als ob der Blutfarbstoff der entfärbten Zone sich peripher geflüchtet und zum erwähnten Ringe verdichtet hätte". Da die Blutkörperchen intakt bleiben, handelt es sich nicht um Hämolyse, sondern um Hämoglobinolyse, vielleicht durch Bildung einer Leukoverbindung. Die Hämoglobinolyse läßt sich auch im Reagensglase beobachten, wo sich das Blut grünlich färbt, die Bouillon aber wieder klar wird, also keine Auflösung des Farbstoffes in der Bouillon erfolgt. Da die Hämoglobinolyse sich im Gegensatz zur Hämolyse durch Zwischenschaltung von Dialysiermembranen nicht aufhalten läßt, handelt es sich wohl nicht um eine Fermentwirkung (LODE).

Der Micrococcus melitensis erzeugte nach FIORENTINI ein Hämolysin, das Menschenblut, Meerschweinchenblut, weniger intensiv Kaninchenblut löst.

Sarcinen zeigen keine hämolysierenden Eigenschaften (LUBENAU). Die Blutagarplatte wird diffus gelöst, ohne Hofbildung um die Kolonien (PRIBRAM).

Vibrionen. (Hämotoxinbildner; das Hämotoxin ist filtrierbar.)

Fast alle Vibrionen produzieren in Bouillonkulturen Hämotoxine (MASI, KRAUS), doch sind dieselben wohl ihrer Intensität nach, wie ihrer Natur nach verschieden, wie aus den Untersuchungen von MASI und MEINICKE hervorgeht. Die stärkste hämolytische Wirkung haben Vibrio Nasik (KRAUS), Metschnikoff, Berolinensis, Finkler (MASI), dann folgen Danubicus, Tirogenes, Massauah, Aquatilis, Phosphorescens. Bei Vibrio lingualis konnte MASI fast gar keine hämolytische Wirkung konstatieren.

Nach den Untersuchungen MEINICKES, die ich nach eigenen bestätigen kann, lassen sich zwei Typen von Vibrionen aufstellen: der eine Typus — zu dem weitaus die Mehrzahl der bekannten Stämme gehört — weist lebhafte Fermentbildung (Nitrosoindolreaktion, Gelatineverflüssigung, Hämotoxinproduktion) auf, der andere völligen Mangel der genannten Lebensäußerungen.

Während die meisten Vibrionen für Kaninchen ziemlich unschädlich sind, enthalten Kulturfiltrate eines von R. KRAUS eingehend studierten Stammes, des Vibrio Nasik, neben dem außerordentlich wirksamen Hämotoxin ein akut tötendes Toxin. KRAUS hat die Verschiedenheit der beiden Gifte dadurch bewiesen, daß er konstatierte, daß normales Schweineserum ein Antihämotoxin enthält, ohne das Toxin zu beeinträchtigen, während normales Ziegenserum das Toxin neutralisiert, ohne antihämolytisch zu wirken. Dieses Nasikhämotoxin löst im Gegensatz zu anderen fast alle Blutarten mit gleicher Intentität auf (KRAUS & CLAIRMONT). Es ist außerordentlich wirksam: 0,0005 cm^3 einer 14 Tage lang gewachsenen Kultur

lösten 2 ccm einer 5-prozentigen Aufschwemmung von Kaninchenblut in isotonischer Kochsalzlösung. Die empfindlichsten Blutarten sind nach Arinkin: Meerschweinchen-, Mäuse-, Ziegen-, Kaninchen-, Hammelblut. Widerstandsfähiger: Menschenblut, Taubenblut, Froschblut.

Das Maximum der Hämotoxinbildung ist bei den gut hämolysierenden Stämmen in der Regel am 4. Tage erreicht. Uebrigens sind Schwankungen auch bei einem und demselben Stamme gelegentlich zu beobachten.

Als Nährboden verwendet Meinicke eine Bouillon, die durch Zusatz von 2 ccm Soda zu 1 l lackmusneutraler Lösung alkalisch gemacht wurde. Die empfindlichsten roten Blutkörperchen sind die des Meerschweinchens, dann Kaninchen- und Menschenblut. — Vibrio lingualis wirkte z. B. nur auf Meerschweinchenblut (Masi).

Bei Erwärmen auf 55° wird das Hämotoxin in seiner Wirkung stark beeinträchtigt, ebenso durch Licht und Bruttemperatur. Volk & Lipschütz teilen einen Versuch mit, aus dem hervorgeht, daß man mit solchen unwirksam gewordenen Kulturfiltraten (Toxoiden) immunisieren kann. Allerdings hat Bruck die Möglichkeit, mit toxinfreien Toxoiden eine Antitoxinbildung hervorzurufen, in Abrede gestellt und seine theoretischen Ueberlegungen durch das Experiment gestützt*).

Auf Blutagar ist das soeben erwähnte Verhalten der beiden von Meinicke) aufgestellten Typen besonders auffallend: Die hämotoxinbildenden Vibrionen pflegen rasch, meist innerhalb 24 Stunden, helle Höfe in der Umgebung der einzelnen Kolonien zu bilden.

Mit der Auflösung der roten Blutkörperchen geht in der Agarplatte bei fast allen Vibrionen und einigen Cholerastämmen eine Aufnahme des Hämoglobins in die Kolonien Hand in Hand, wodurch sie sich allmählich im Zentrum rotbraun färben (Meinicke). Durch Zusatz von Antihämotoxin konnte ich die Erscheinung der Hofbildung und das Lackfarbenwerden der ganzen Platte bei Vibrionen zwar kurze Zeit (ca. 12 Stunden) hemmen, jedoch ohne es zu verhindern. Dabei nimmt die Blutplatte die verschiedensten Farbentöne an (violett bis rotbraun), bis schließlich doch die Aufhellung erfolgt.

Die auffallende, bereits von Meinicke konstatierte Erscheinung, daß Vibrionen, welche im Laufe der Zeit das Vermögen, Gelatine zu verflüssigen, eingebüßt haben, in Bouillonkulturen kein Hämotoxin produzieren, veranlaßte mich, das proteolytische Vermögen mit der Hämotoxinproduktion zu vergleichen. Wie aus beistehender Tabelle hervorgeht, erfolgt bei gut hämolysierenden Vibrionen die Gelatineverflüssigung innerhalb höchstens dreier Tage. Allen untersuchten, nicht hämolysierenden Vibrionen fehlt das Vermögen vollständig. (Vibrio Deneke produzierte langsamer Hämotoxin als die anderen Vibrionen.) Cholerakulturen verflüssigen meist zwischen dem 3. und 5. Tage. Einige Stämme (Ch. 51, 42, 48, Flügge, XXX), welche bereits nach zwei Tagen verflüssigen, besitzen die Fähigkeit, rote Blutkörperchen in Kochsalzlösung innerhalb 24 Stunden aufzulösen. Eine genaue Uebereinstimmung zwischen Gela-

*) Brucks Untersuchungen wurden mit Tetanuskulturfiltraten angestellt, während Volk & Lipschütz mit den Filtraten des Vibrio Nasik arbeiteten. Mit unwirksam gewordenen Staphylokokkenfiltraten gelang auch diesen beiden Autoren die Immunisierung nicht.

tineverflüssigung und Hämolyse läßt sich jedoch nicht bei allen Kulturen auffinden, da bei anderen erhebliche Abweichungen bestehen. Doch sei hier darauf hingewiesen, daß Proteolyse durch verschiedene Fermente erfolgen kann, sowie daß besonders bei direkter Einwirkung der Mikroorganismen ein Abbau des Eiweißmoleküls erfolgen kann, wenn es an anderer Eiweißnahrung fehlt (vgl. Coli, Finizio).

Bezeichnung des Vibrio	Verhalten auf Blutagar			Gelatine-Verflüssigung				Hämolyse in Bouillon in 2 Std.
	24 Std.	48 Std.	3 Tage	24 Std.	48 Std.	3 T.	1 W.	
65	θ	θ	Beginn	θ	θ	θ	θ	θ
65 K	θ	θ	,,	θ	θ	θ	θ	θ
248	Beginn	total		θ	+			+
250	total			θ	+			+
275	θ	Beginn	total	θ	+			(+) partiell
299	Beginn	total		θ	θ	+		+
348	,,	,,		θ	+			+
361	,,	,,		θ	+			+
463	,,	,,		θ	θ	+		+
Danubicus	,,	,,		θ	θ	+		(+) partiell
Deneke	,,	,,		+				θ*)
Elvers	θ	,,		θ	+			+
Massauah	Beginn	,,		θ	θ	+		+
Metschnikoff	total			θ	θ	+		+
Miller	Beginn	,,		+				+
35	total			+				+
14	θ	θ	Beginn	θ	θ	θ	θ	θ
Nasik	total			+				+

Choleravibrionen.

Die Choleravibrionen unterscheiden sich, wie Kraus gezeigt hat, von den nichtpathogenen Wasservibrionen dadurch, daß ihren Kulturfiltraten die Fähigkeit, Blutkörperchen aufzulösen, vollständig fehlt.

Eine besondere Gruppe bilden die in El Tor aus den Stühlen kranker Mekkapilger gezüchteten „El-Tor"-Vibrionen, die, ähnlich wie der Vibrio Nasik, neben einem stark wirksamen Hämotoxin ein für Kaninchen tödliches Toxin produzieren (Kraus & Přibram). Ihre Agglutinabilität durch Choleraserum, sowie ihr Verhalten im Pfeifferschen Peritonealversuch spricht für ihre Verwandtschaft mit den Choleravibrionen.

Als Nährboden verwendeten Kraus & Pribram eine Bouillon, welcher ca. 2—4 ccm einer 5-prozentigen NaOH pro Liter (neutr. Bouillon) zugesetzt wurden.

Auf Blutagar (Kaninchenblut) bilden die Kommabacillen nach frühestens 4 Stunden deutliche Höfe um jede Kolonie, indem sie die roten Blutkörperchen zum Verschwinden bringen. Während Schottmüller diese Hofbildung zur Differenzierung der Cholera von anderen Faecesbakterien benutzen wollte, schlug Kraus vor, das Verhalten der nichtpathogenen Wasservibrionen, bereits innerhalb 24 Stunden deutliche Höfe zu bilden, zur Differenzierung dieser von echten Cholerastämmen, deren Hofbildung erst später erfolgt, zu verwerten,

*) Die Hämotoxinproduktion erfolgte erst später.

Durch Verwendung anderer Blutarten gelang es PRAUSNITZ Verwendung von Kalbsblut); später KRAUS und PRANTSCHOFF (Verwendung von Hammel- oder Ziegenblut), die Differenzierung derart zu leiten, daß die nichthämotoxischen Choleraerreger auf diesen minder empfindlichen Blutplatten überhaupt keine Hofbildung in der Umgebung der Kolonien zeigen, im Gegensatz zum charakteristischen Verhalten der anderen Wasservibrionen. Eine Ausnahmestellung nehmen auch hier die hämotoxischen Stämme (El Tor) ein, welche entsprechend ihrem Verhalten in Bouillonkulturen auch in der Blutplatte kräftige hämolytische Wirkung entfalten*) **).

Das Antihämotoxin, das man durch Injektion der hämotoxischen Kulturfiltrate der El-Tor-Vibrionen erhält, neutralisiert interessanterweise nicht bloß das Hämotoxin dieser Stämme, sondern auch das der Wasservibrionen (Vibrio Nasik, Metschnikoff, Danubicus, Finkler-Prior, Massauah etc.). Ebenso wird das Hämotoxin aller El-Tor-Stämme von dem Antihämotoxin, das durch Behandlung eines Tieres mit dem Hämotoxin des Vibrio Nasik gewonnen wurde, neutralisiert (KRAUS & PŘIBRAM). Es ist also das Hämotoxin weniger „spezifisch" als andere biologische Reaktionen: die Agglutination, die Bakteriolyse im PFEIFFERschen Peritonealversuch.

Sera nichtvorbehandelter Ziegen, Pferde, Kaninchen enthalten kein Antihämotoxin.

Proteus. (Hämotoxinbildner; das Hämotoxin ist filtrierbar).

Die Hämotoxinbildung in Bouillonkulturen wiesen KRAUS & CLAIRMONT nach. Blutagar wird innerhalb 48 Stunden total aufgehellt.

Megatherium (produziert echtes, filtrierbares Hämotoxin, TODT).

Die Hämotoxinproduktion ist in hohem Maße vom Nährboden abhängig. Ein etwas höherer Alkaligehalt begünstigt sie, doch erfolgt sie in gewöhnlicher Peptonbouillon (genau neutralisiert gegen Lackmus) ebenfalls. TODD empfiehlt einen Zusatz von 7 ccm Normal-NaOH pro Liter. Die Hämotoxinproduktion in einer solchen Bouillon beträgt das Siebenfache von der in gewöhnlicher (Prüfung des Filtrates). WITTE-Pepton, das stets verwendet wurde, erwies sich nicht immer gleich, da zuweilen die Hämotoxinproduktion vollkommen ausbleibt und bei Verwendung einer anderen Peptonlösung sofort wieder eintritt. Sauerstoffabschluß verhindert die Hämotoxinproduktion. — Züchtung in Erlenmeyerkolben mit großer Oberfläche der Flüssigkeit begünstigt sie.

Das Hämotoxin ist bereits am 2. Tage nachweisbar, erreicht etwa am 7. Tage das Maximum und sinkt dann allmählich ab.

Am empfindlichsten sind Meerschweinchen-, Menschen- und Affenblut. Dann folgen Schaf-, Ochsen-, Ziegen-, Schweineblut. Fast

---

*) J. J. VAN LOGHEM gibt an, daß hierbei Oxyhämoglobin gebildet wird, im Gegensatz zum Verhalten echter Cholerastämme, deren transparenter Hof niemals Oxyhämoglobin enthält.

**) In einer nach Abschluß der Korrekturen erschienenen Arbeit wenden sich HUNTEMÜLLER & ORNSTEIN gegen die Verwendung von Blutagarplatten zur Differentialdiagnose, da bei genügend langer Beobachtung auch Choleravibrionen Lösungserscheinungen zeigen. Auf diese Arbeit, sowie die von SPARMBERG über Hämolyse durch eingeißelige Vibrionen im Gegensatz zu mehrgeißeligen kann nur mehr verwiesen werden.

unempfindlich erwies sich das Blut von Hunden, Ratten, Geflügel, Kaninchen, Sperling, Esel, Pferd.

Absättigung mit einer Blutart (z. B. Meerschweinchen) erschöpft das Hämotoxin nicht auch für eine andere (Schafblut), wenn auch die Wirkung einigermaßen beeinträchtigt wird. Mischt man mehrere Blutarten, so ist der Bedarf an Hämotoxin geringer, als wenn man jede für sich zur Lösung bringt.

Erwärmen auf 56—60° (1/2 Stunde) inaktiviert das Hämotoxin, nach den Untersuchungen von Dreyer & Jex Blake gelingt jedoch zuweilen eine teilweise Reaktivierung durch Erhitzen auf 100° C. (10 Min.). 2 1/2 Volumina dieses erhitzten Magatheriumhämotoxins bewirken einen gleichen Grad von Hämolyse wie ein Volumen des unerhitzten. Die Identität beider wurde durch die Wirkung des Antihämotoxins festgestellt. Atkin gibt an, daß die Abschwächung des Megatheriumhämotoxins mit der Temperatur bis zu 55° C zunimmt, dann abnimmt, und von 75° C an bis zum Siedepunkt wieder zunimmt.

H. Vincent konnte ein durch längeres Stehen abgeschwächtes Hämotoxin durch Zusatz von $CaCl_2$ (1 : 2000) reaktivieren. Stärkerer Zusatz dieses Salzes fällt das Hämotoxin aus.

Antihämotoxin enthalten: Menschenserum, Schaf-, Schweine-, Eselserum. Erhitzen auf 64° C. (1/2 Stunde) verdoppelt nahezu die antilytische Kraft des Eselserums. Das Meerschweinchenserum, das normalerweise nur sehr schwach antilytisch wirkt, wird durch Erhitzen auf diese Temperatur stark antilytisch*).

Die Immunisierung gelingt leicht, da der Mikroorganismus nicht pathogen ist. Bei der Ziege z. B. beginnt man mit 0,5 ccm und steigt allmählich auf 200 (subkut. Inj.). 10 Tage nach der letzten Injektion erfolgt der Aderlaß. Das Antihämotoxin ist sehr wirksam.

Milzbrand. In einzelnen Kulturen ein schwaches, nicht filtrierbares Hämolysin.

Casagrandi gibt an, in 3—8-tägigen Bouillonkulturen von Milzbrand ein Hämotoxin gefunden zu haben, das nur auf die roten Blutkörperchen der Kaninchen wirkt, auch da übrigens sehr schwach. In Kulturen auf Blut, Plasma, Serum, albuminhaltigen Flüssigkeiten tritt keine Hämotoxinproduktion ein. Auf Blutagar erfolgt der Austritt des Blutfarbstoffes in 48 Stunden (Přibram, Krogh).

Tetanus (echtes, filtrierbares Hämotoxin, nicht in allen Kulturen nachweisbar).

Ehrlich, der, wie erwähnt, das Hämotoxin im Filtrate der Tetanuskulturen zuerst nachgewiesen hat, betonte gleichzeitig die Verschiedenheit von dem „Tetanospasmin", das ebenfalls in die Filtrate übergeht. Die Verschiedenheit ihrer Intensität und ihrer Haltbarkeit, sowie Bindungsversuche und Neutralisierung durch Antihämotoxin dienten als Beweis hierfür.

An dem Hämotoxin des Tetanusbacillus studierte Madsen die allgemeinen Eigenschaften der Hämotoxine und Antitoxine. Das Tetanuslysin wird bei Erwärmen auf 50° (20 Minuten) abgeschwächt, ebenso durch kräftiges Schütteln, durch Lichtwirkung usw. Es ist wohl das empfindlichste aller bekannten Hämotoxine.

*) Eine solche Steigerung des Antilysingehaltes normaler Sera durch Erwärmen nahm auch Hédon bei seinen Versuchen über die hämolytische Wirkung von Glukosiden wahr. (Arch. internat. de Pharmacod. et de Thér., Vol. 8, **1901**.)

Kaninchenblut, Meerschweinchen-, Rinder- und Pferdeblut werden ungefähr gleich stark aufgelöst, während Schweine- und Ziegenblut resistenter sind (Kraus & Clairmont). Antihämotoxine für Tetanushämotoxin enthalten normales Schweineserum und Pferdeserum. Letzteres ist noch in hohen Verdünnungen wirksam (0,0005).

Pestbacillen. Hämolysinbildung vorhanden; bisher ist das Hämolysin weder in Kulturfiltraten nachgewiesen, noch ein Antihämolysin mit solchen gewonnen worden.

Die Hämotoxinproduktion hängt von der Virulenz der Stämme ab. Virulente Pestkulturen zeigen starke Hämolyse, besonders zwischen dem 9. und 12. Tage (Beginn am 4. Tage). Raybaud, der die Wirkung beobachtete, fand zuweilen auch bei virulenten Kulturen nur schwache Hämotoxinbildung. Nach Uriarte ist Menschenblut besonders empfindlich.

Pyocyaneus. (Die Hämotoxinnatur des filtrierbaren Hämolysins ist bisher nicht einwandfrei erwiesen.)

Nach Weingeroff geht die Toxizität von Pyocyaneuskulturen parallel mit der hämolytischen Wirkung derselben, da beide von dem Alter der Kultur abhängen. Bulloch & Hunter konnten ebenfalls das Alter der Kulturen als maßgebend für den Grad der Hämolyse finden. Sehr günstige Verhältnisse fanden sie am 21.—37. Tage.

Als Nährboden empfiehlt Weingeroff eine 1,5-proz. Peptonbouillon. Da die Bouillon während des Wachstums sehr stark alkalisch wird, hat schon Lubenau einen Teil der Hämolysinwirkung auf Alkaliproduktion zurückgeführt. Jordan behauptet geradezu, daß der Alkaligehalt allein genügte, die gleiche Hämolyse hervorzurufen, wie Kulturen von Pyocyaneus. Dagegen spricht allerdings die Zerstörung des Hämolysins durch Behandlung mit Magen- und Pankreassaft (künstliche Verdauung).

Am leichtesten wird Ochsenblut angegriffen, dann das vom Hunde, Pferd, Schaf, Katze, Maus, Ratte, Kaninchen und Affe, sowie Menschenblut (Bulloch & Hunter, ähnlich Weingeroff).

Auffallend ist die Hitzebeständigkeit des Pyocyaneushämolysins: Bulloch & Hunter haben auf 55—60° durch 30 Min. bis 1 Stunde erhitzt, ohne seine Wirkung beeinträchtigen zu können, ebensowenig bei 100—120° durch 30 Minuten. Bei einer 7 Tage alten Kultur wurde durch Erhitzen auf 100° durch 15 Minuten die Wirkung aufgehoben. Breymann fand stets Hitzebeständigkeit. Die Filtrate sind nach Bulloch & Hunter wirksamer, wenn man die Kulturen vor dem Filtrieren 5 Minuten lang auf 100° erhitzt.

Da durch Bindung allen Hämolysins an rote Blutkörperchen nichts an Toxinwirkung verloren geht, und durch Pankreas- und Magensaftverdauung das Hämolysin zerstört wird, das Toxin intakt bleibt, sind beide voneinander verschieden (Weingeroff). Pyocyanase hämolysiert nicht (Bulloch & Hunter).

Fukuhara hat ähnlich wie bei Staphylokokken aus einer Abschwemmung des Bakterienrasens von Pyocyaneus nach 24 Stunden langer Autolyse bei 37° C mit Alkohol einen Niederschlag erhalten, der nach Abdampfen des Alkohols, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, rote Blutkörperchen löst. Dieses Hämolysin ist hitzebeständig, durch Säure, Lauge und Fermentwirkungen nicht angreifbar. Erwärmen in Gegenwart von Serumeiweiß hebt die Hämolyse auf.

Versuche, Antihämotoxin gegen das Pyocyaneushämolysin in Kulturfiltraten auf dem Wege der Immunisierung zu erzeugen, sind in der Literatur nirgends erwähnt, so daß der Beweis dafür, ob ein wirkliches Hämotoxin produziert wird, noch nicht erbracht ist. Jedenfalls wäre bei einem Versuche zu immunisieren auf die hohe Toxizität virulenter Kulturen zu achten. Nach Wassermann genügen 0,05 einer kleinen Oese einer 25-stündigen Agarkultur, um ein Meerschweinchen von 400 g in 20 Stunden zu töten. Die Virulenz sinkt außerhalb des Körpers zwar schnell, aber mit ihr auch die Hämolysinproduktion.

In der Agarplatte werden die roten Blutkörperchen rasch (48 Stunden) aufgelöst und der Blutfarbstoff resorbiert.

Coli. (Wahrscheinlich kein echtes Hämotoxin, doch gibt Kayser an, bei einzelnen Stämmen ein filtrierbares Hämotoxin erhalten zu haben.)

Die Hämolyse durch Colibacillen, bisher nur bei einzelnen wenigen Stämmen nachgewiesen, hängt nach Durante lediglich von ihrer Virulenz ab und steht im Verhältnis zum Grade derselben. Kayser hat das Hämolysin zweier pyogener Colistämme eingehend untersucht. Er empfiehlt als günstigsten Nährboden eine Fleischwasserpeptonbouillon, deren Säuregehalt in 100 ccm . . . 8 ccm $^1/_{10}$ n. Oxalsäure entspricht. Sowohl stärkerer als geringerer Säuregehalt ist ungünstig für die Hämolysinproduktion. Diese ist am 2.—4. Tage nachweisbar und bleibt von da ab bis zur 3. Woche ungefähr gleich.

Als Testobjekt ist Hundeblut am geignetsten. Geringer ist die Wirkung auf Pferde-, Rinder- und Kaninchenblut. Ganz unwirksam ist es für Menschen-, Meerschweinchen-, Tauben-, Gänse- und Schafblut. Wo keine Hämolyse eintritt, erfolgt starke Hämagglutination (auch bei partieller Hämolyse).

Einen coliähnlichen Bacillus mit ausgesprochen hämotoxischen Eigenschaften beschreibt Mori, Bacillus caticida.

Die Filtrate von 6 Tage alten Kulturen enthalten ein Hämolysin für Hundeblut mit geringer Wirkung auf Kaninchenblut. Rinder- und Hühnerblut sind resistent. Das Hämolysin ist deshalb besonders beachtenswert, weil ihm eine ähnliche Eigenschaft zukommt, wie einem von Dreyer beschriebenen Megatheriumlysin: es erfährt bei 60° eine Abschwächung, bleibt dagegen bei 120° unverändert (30 Minuten langes Erhitzen).

Charlton hat durch intravenöse Injektion von Colikulturen eine ausgesprochene progressive Anämie hervorgerufen.

Colikulturen zeigen auf der Blutagarplatte diffuse Aufhellung innerhalb 24 Stunden, ohne Hofbildung. Bernstein gibt einen Nährboden an, auf dem Coli im Gegensatz zu Typhus zugesetztes Blut auflöst: zu 35 ccm 1-proz. Ammoniumoxalat in destilliertem Wasser läßt man 400 ccm Rinderblut laufen, schüttelt durch und setzt $^1/_2$ ccm 40-proz. Formalinlösung zu. Nach 1-stündigem Stehen wird das Blut in kleinen Portionen in sterile Erlenmeyerkolben verteilt und mit der doppelten Menge steriler Kochsalzlösung versetzt, 1—2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann Laktose zugesetzt. Auf einem solchen Laktoseblutagar löst Coli die Blutkörperchen auf, Typhus nicht, ebenso auf einem analog dargestellten Dextrinblutagar. Bernstein verwendet auch Maltose und Glyzerin (5 Proz.) als Zusatz zum Agar mit ähnlichem Erfolg.

Die durch Colibacillen hervorgerufene Hämolyse wird nach Kayser gehemmt durch Kaninchen-, Hunde- und Menschenserum. Seine Angabe, er habe ein Antihämolysin durch Immunisierung gewonnen, wäre noch zu überprüfen.

Typhus. (In einzelnen Kulturen scheinen echte, filtrierbare Hämotoxine gefunden worden zu sein, E. & P. Levy, Castellani).

Das Hämolysin ist nach E. & P. Levy bereits in zweitägigen Kulturen nachweisbar. Das Optimum wird in der 2. Woche erreicht. Als Nährboden wird eine schwach alkalische Bouillon angegeben. Die empfindlichste Blutart ist Hundeblut; nach Williamson sind Menschen- und Meerschweinchenblut vollkommen resistent.

Williamson gibt an, der Alkaligehalt des Filtrates sei zur Erklärung der Hämolyse ausreichend. Da aber E. & P. Levy, sowie Castellani mit Kulturfiltraten Antihämolysine erzeugt haben, läßt sich diese Behauptung nicht aufrecht erhalten. Das Antihämolysin ist gegen Erwärmen auf 56° unempfindlich, es ist ziemlich wirksam (0,025 ccm paralysieren 0,05 ccm Hämolysin).

Auf Laktoseblutagar (Bernstein) zeigen die meisten Typhusstämme keine Hämolyse. Wie sich solche Stämme verhalten, die Hämolysin in flüssigen Nährböden produzieren, wäre erst zu untersuchen.

Dysenterie. (Einzelne Stämme produzieren nach Castellani echtes, filtrierbares Hämotoxin.)

Die Hämolysinbildung wurde bei einzelnen Dysenteriestämmen (von Castellani) nachgewiesen und auch Antihämolysin dargestellt. Auf Blutagar verhalten sich die beiden Dysenteriestämme (Kruse und Flexner) wie Coli und Typhus.

Hühnercholera.

In Hühnercholerakulturen und ihren Filtraten hat Calamida ein Hämotoxin nachgewiesen, das bis zum 12. Tage produziert wird.

Es wirkt besonders auf Kaninchenblut, weniger Meerschweinchen- und Hundeblut. Gegen Erwärmung auf 48° ist es fast unempfindlich, bei 70° ($^1/_2$ Stunde) wird es zerstört.

Diphtherie. (Einzelne Stämme enthalten ein Hämolysin, dessen Hämotoxinnatur fraglich ist.)

Nach Lubenau hämolysieren Diphtheriebacillen im Gegensatz zu Pseudodiphtheriebacillen. Die Wirkung verschiedener Stämme ist sehr verschieden. Schwoner gibt an, daß hauptsächlich die von schwerer septischer Diphtheritis herrührenden Kulturen ein starkes Lösungsvermögen besitzen, dieses aber bei Fortzüchten auf künstlichen Nährböden zuweilen völlig einbüßen. Zusatz von normalem Pferdeserum (2 cm³) zur Bouillon (10 cm³) befördert die Hämolysinproduktion. Erwärmen auf 58° zerstört das Hämolysin. Auch bei einem Stamme findet man zuweilen ganz plötzliche unregelmäßige Schwankungen. Die Auflösung der Erythrocyten kann bereits in eintägigen Kulturen beobachtet werden.

Da es bisher nicht gelungen ist, ein Antihämotoxin darzustellen, ist es fraglich, ob wir es mit echter Hämotoxinproduktion zu tun haben. Das Hämolysin ist an die Bakterienleiber gebunden. Die hämolytische Kraft der auf Löffler-Serum gewachsenen Kulturen erweist sich in Bouillonaufschwemmungen wirksamer als der auf

Agar gewachsenen (SCHWONER). Normale Sera enthalten geringe Mengen Antilysin.

Ein Diphtheriestamm, der sich von den anderen durch geringe Säurebildung und Ausbildung der NEISSERschen Doppelfärbung unterschied, hämolysierte gar nicht.

Xerosebacillen bewirken keine Hämolyse.

Säurefeste Bacillen bilden kein Hämotoxin.

Kulturen von Tuberkelbacillen lösen das Blut tuberkulöser Meerschweinchen auf, nicht aber das gesunder (RAYBAUD & HAWTHORN).

Die Wirkung säurefester Bacillen auf Blutagarplatten erfolgt langsamer als bei anderen Bakterien, doch scheint dies mit der geringen Wachstumsenergie Hand in Hand zu gehen.

Anaërobe Bakterien. (Einzelne produzieren Hämotoxin.)

EISENBERG fand in Kulturen von Bacillus chauvoei und Bacillus oedematis maligni thermolabile Hämotoxine, welche Meerschweinchenblut stärker als Hammelblut lösen.

Abgeschlossen 1. März 1912.

Literatur.

ABDERHALDEN, E., & LE COUNT, E., Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 2, H. 2, **1905**.
ARALLANI, Gazz. degli Osped., **1905**.
ARINKIN, M., Biochem. Zeitschr., Bd. 6, 226, **1907**.
ARRHENIUS & MADSEN, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 44, **1903**.
ATKIN, E., Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 4, 156, Bd. 7, 656, **1910**
BAJARDI, Ann. d'Ig. Sperim., N. ser., Vol. 11, Fasc. 3, **1901** (ref. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 31, **1902**).
BASHFORD, Arch. internat. de Pharmacol. et de Thér., T. 8, Fasc. 1 2.
BAUMANN, Münch. med. Woch., **1906**, 25.
BAYER, G., Biochem. Zeitschr., Bd. 5, 368, **1907**; Bd. 9, 58, **1908**.
BEITZKE & ROSENTHAL, ebd., **1907**, 29 u. Arb. a. d. pathol. Inst. Berlin. **1906**.
BERNSTEIN, E. P., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 50, 1, **1909**.
BESREDKA, Annal. de l'Inst. Pasteur, T. 15, **1901**.
BILTZ, Zeitschr. f. physikal. Chem., Bd. 48, 615, **1904**; Zeitschr. f. Elektroch., Bd. 10, 253, **1904**; Ber. d. d. chem. Ges., **1904**, 1095.
BITTER, Arch. f. Hyg., Bd. 5, **1886**.
BONDY, O., Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 29, 553, **1909**.
BOXER, Vortrag, gehalten a. d. 77. Naturforscherversammlung.
BRAUN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 62, Nr. 5, 383, **1912**.
BREYMANN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 31, Nr. 11, **1902**.
BRUCK, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, 176; 48, 113, **1904**.
BULLOCH & HUNTER, Centralbl. f. Bakt., I Abt., Orig., Bd. 28, **1900**.
BURKHARD, L., Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 63, 107, **1910**.
CALAMIDA, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 35, Nr. 5, **1904**.
CAMINITI, Rif. med. **1904**, Nr. 40 (ref. Biochem. Centralbl., Bd. 3, Heft 11).
CASAGRANDI, Bull. de la Soc. Lancisiana degli Osp. di Roma, T. 22, Fasc. 2, **1902**; Ann. d'Ig. sperim., Vol. 12, Fasc. 4 (ref. Biochem. Centralbl., Bd. 1, Nr. 4/5).
CASTELLANI, Lancet, 15. Febr. **1902**.
CENTANNI, Atti dell'Accad. delle Scienze med. e nat. di Ferrara, Vol. 76, Fasc. 1/2.
CESARIS-DEMEL, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat., Bd. 21.
CHARLTON, Journ. of Med. Res., Vol. 8, Nr. 2.
CZECZOWICZKA, Zeitschr. f. Heilk., **1903**, Heft 7.
DANYSZ, Ann. Pasteur, T. 16, Nr. 5, **1902**.
v. DUNGERN, Deutsche med. Woch., **1904**, Nr. 8, 9.
DURANTE, Pediatria, Anno 10, Nr. 10.
DREYER & JEX BLAKE, Lancet, **1904**, 289.
EHRLICH, P., Berl. klin. Woch., **1898**, Nr. 12.
— Schlußbetrachtungen in NOTHNAGELS spez. Pathol. u. Ther., Bd. 8. **1901**.
EIJKMANN, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 30, **1901**.

Eisenberg, Ph., Ann. de l'Inst. Pasteur, Bd. 22, 430, **1908**.
M. v. Eisler, Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 27 u. 30; Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther., Bd. 3, **1906**.
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 2, 159, **1909**.
Finizio, La Pediatria, Anno 10, Nr. 7.
Fiorentini, Lavori dell'Ist. di Clinica Med. Gener. di Messina, **1907**, Fasc. 2.
Fraenkel & Baumann, Münch. med. Woch., **1905**, Nr. 20.
Freundlich, H., Zeitschr. f. physik. Chem., Bd. 44, 129, **1903**.
Freymuth, Zeitschr. f. Geb. u. Gynäk., Bd. 61, Heft 3, 544, **1908**.
Freytag, K., Centralbl. f. Gynäk., Bd. 34, Nr. 17, **1910**.
Friedenthal, Berl. klin.-therapeut. Woch., **1904**, Nr. 12.
Fromme, F., Münch. med. Woch., **1909**, Nr. 10, 507; Centralbl. f. Gynäk., Bd. 35, 1217, **1910**.
Fromme & Heynemann, Berl. klin. Woch., **1909**, Nr. 19.
Fukuhara, J., Arch. f. Hyg., Bd. 71, 387, **1909**.
Gonnet, L'Obstétrique, Janvier **1907**.
Hausmann, W., Hofmeisters Beitr., Bd. 6, 567, **1905**.
Hecht, V., & Hulles, E., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 63, 113, **1909**.
Hüssy, Gynäk. Rundschau, **1911**.
Huntemüller & Ornstein, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 70, 441, **1912**.
Jordan, Journ. of Med. Res., Vol. 10, Nr. 1, p. 31.
Jupille, Ann. del'instit. Pasteur, **1911**, Nr. 12.
Kayser, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 40, **1902**.
Kerner, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 38, **1905**.
Koch, R., Berl. klin. Woch., **1884**.
Koeppe, H., Pflügers Arch., Bd. 103, 140, **1904**.
Konrad, Hegars Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäk., Bd. 13, 364, **1909**.
Kraus, R., Wien. klin. Woch., **1903**, Nr. 50.
Kraus & Amiradzibi, Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Orig., Bd. 6, 1, **1910**.
Kraus, R., & Clairmont, P., Wien. klin. Woch., **1901**, Nr 42.
Kraus & Lipschütz, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, **1904**.
Kraus & Ludwig, Wien. klin. Woch., **1902**, Nr. 15.
Kraus, R., & Prantschoff, Wien. klin. Woch., **1906**, Nr. 11; Centralbl. f. Bakt., Bd. 41, Nr. 3, **1906**.
Kraus, R., & Pribram, E., Wien. klin. Woch., **1905**, Nr. 39; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 41, **1906**.
M. v. Krogh, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 54, 188, **1910**.
Kutscher & Konrich, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 48, 249, **1904**.
Lamers, Arch. f. Gynäk., Bd. 95, Heft 1, **1911**.
Landsteiner, K., Münch. med. Woch., **1903**, 764; **1904**, 1185; Wien. klin. Woch., **1904**, 63. 676; Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 39, 83, **1905**; Bd. 41, 108, Bd. 42, 353, **1906**.
— Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 42, 785, **1909**.
Landsteiner, K., & Rauchenbichler, R., Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 1, 439, **1909**.
Levy, E. & P., Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 30, **1901**.
v. Lingelsheim, Habilitationsschr., Marburg **1899**.
Lode, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Nr. 3, 196, **1903**.
J. J. van Loghem, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 57, 289, **1911**.
Lubenau, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, **1901**.
Lüdke & Polano, Münch. med. Woch., **1909**, Nr. 1.
Madsen, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 32, **1899**.
Madsen & Walbum, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 40, 409, **1906**.
— — Acad. roy. des Sc. et des Lettres de Danemark, **1904**, Nr. 6.
Markl, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 29, **1902**.
Marmorek, Annal. de l'Inst. Pasteur, **1895**, u. Berl. klin. Woch., **1902**, Nr. 14.
Masi, Giorn. d. R. Soc. Ital. d. Igiene, Anno 24, Nr. 4, **1902**.
Mayerhofer, E., u. Pribram, E., Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther., Bd. 7, **1909**.
Meinicke, Deutsche med. Woch., **1904**, Bd. 23.
Meyer, Berl. klin. Woch., **1902**, Nr. 40.
Montelli, Ann. d'Ig. sperim., Vol. 11, Fasc. 4, **1901**.
Müller, P. Th., Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 567, **1902**.
Natwig, Arch. f. Gynäk., Bd. 76.
Neisser, M., Deutsche med. Woch., **1900**, Nr. 49, S. 790.
Neisser, M., & Wechsberg, F., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 36, **1901**

NERNST, Diskuss. i. Vortr. d. deutsch. Bunsenges., Zeitschr. f. Elektroch., Bd. 10, Nr. 22, **1904**.
NEUBERG & REICHER, Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 281, **1907**; Münch. med. Woch., **1907**, 1725.
NEUBERG & ROSENBERG. Berl. klin. Woch., **1907**, Nr. 2.
NIETER, A., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 56, 307, **1907**.
NOEGGERATH, C., Charité-Ann., Bd. 32, 93, **1908**.
NOGUCHI, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, **1902**.
NOLF, Ann. de l'Inst. Pasteur, Bd. 14, **1900**.
OTTO, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, **1903**.
PANE, Gaz. degli Ospedali, Anno 22, Nr. 144.
PASCUCCI, Hofmeisters Beitr. z. phys. Chem., Bd. 6, **1905**.
PESKIND, Amer. Journ. of Physiol, Vol. 12 (Oct.), **1904**, u. Amer. Journ. of the Med. Sciences, June **1904**.
POHL, Arch. internat. de Pharmacod. et de Thér., T. 7, Fasc. 1/2.
PRAUSNITZ, Berl. klin. Woch., **1905**, Nr. 19.
PRIBRAM, E., Handb. d. pathog. Mikroorg., 1. Aufl., I. Erg.-Bd. **1906**.
— Pflügers Arch., Bd. 137, 350, **1911**; Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther., Bd. 6 u. 7, **1909**.
RAYBAUD, C. r. de la Soc. de Biol., Nr. 32 et 34 (ref. Biochem. Centralbl., Bd. 1, Nr. 4).
RAYBAUD & HAWTHORN, C. r. de la Soc. de Biol., **1903**. No. 55.
RIEKE, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 36, **1904**.
RUATA & CANEVA, Ann. d'Ig. Sperim., n. ser., Vol. 5, Fasc. 3, **1901**
RÜDIGER, Journ. Amer. Med. Ass., **1903** Oct. 17 (ref. Bioch. Centralb., II., 5).
RYMOWITSCH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32.
SACHS, E., Centralbl. f. Gynäk., Bd. 34, No. 17, **1910**.
SALVIOLI, Berl. klin. Woch., **1894**.
SCHLESINGER, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, **1903**.
SCHOTTMÜLLER, Münch. med. Woch., **1903**, Nr. 20/21.
SCHUR, H., Hofmeisters Beitr., Bd. 3, 89, **1903**.
SCHWONER, Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., Bd. 35, Nr. 5.
SIGWART, Arch. f. Gynäk., Bd. 87, Heft 2; Centralbl. f. Gynäk., **1909**, 519; Münch. med. Woch., **1909**, 1128; Charité-Ann., Jahrg. 33, **1909**.
SPARMBERG, FR., Zeitschr. f. Hyg., Bd. 70, 441, **1912**.
SPRING, W., Bull. Acad. Roy. Belg., T. 38, 483, **1900**.
STRENG, Acta societat. scient. Fennicae, Vol. 30.
TEJES, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 102, Heft 1/2, 129, **1911**.
TODD, The Lancet, 14. XII. **1901**, u. Transact. of the Pathol. Soc. of London, **1902**.
TRAUBE, J., Ber. d. d. chem. Ges., Bd. 42, 2187, **1909**; Pflügers Arch., Bd. 105, 541, 559, **1904**; Bd. 123, 419 **1908**; Bd. 132, 511, **1910**; Bd. 140, 109, **1911**; Biochem. Zeitschr., Bd. 10, 371, 380, **1908**.
URIARTE, C. r. de la Soc. de Biol., Nr. 57.
VEIT, Berl. klin. Woch., **1908**, 12.
VAN DE VELDE, La Cellule, T. 10, **1894**.
VINCENT, H., Compt. rend. Soc. Biol., T. 67, Nr. 26, 195, **1909**.
VOLK, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, Nr. 8, **1903**.
VOLK & LIPSCHÜTZ, Wien. klin. Woch., **1903**, Nr. 50.
VYSTAVEL, Wien. klin. Woch., **1912**, Nr. 4, 147.
WALBUM, L. E., Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 3, 70, **1909**.
WEINGEROFF, ebd., Bd. 29, **1901**.
WILLIAMSON, Transact. of the Chicago Path. Soc., **1904**, Vol. 6 (Bioch. Centralbl., Bd. 3, Heft 1).
WOOLDRIDGE, Du Bois-Reymonds Arch., **1881**, 387.
ZANGEMEISTER, Deutsche med. Woch., **1909**, Nr. 10, 18

XVI.

Ueber Bakteriennukleoproteide.

Von

Prof. Dr. **Alessandro Lustig**

in Florenz.

Einleitung.

Eine der eifrigsten Bestrebungen der modernen Immunitätsforschung besteht darin, aus den Zellen, die als Antigen im artfremden Organismus funktionieren können, Stoffe zu isolieren, die chemisch wohlcharakterisiert sind, und die noch mit den dem ursprünglichen cellulären Elemente eigenen antigenen Fähigkeiten versehen sind.

Ohne hier näher auf die zahlreichen Versuche derjenigen einzugehen, die sich bemühten, aus den Zellen Antikörperbildung auslösende Substanzen zu extrahieren, sei nur erwähnt, daß im allgemeinen mehr die Eiweißstoffe als Träger der antigenen Funktion betrachtet worden sind, und nur in der letzten Zeit von mehreren Forschern als möglich angenommen worden ist, daß auch Lipoide und Lipoid-Eiweißverbindungen als Antigene wirken können.

Die Untersuchungen über immunisierende Eigenschaften von Körpern mit dem chemischen Charakter der Nukleoproteide dürften wohl die ersten Versuche sein, die Antigene auf rein chemischem Wege zu gewinnen; sie besitzen sowohl in praktischer wie in theoretischer Hinsicht eine nicht zu unterschätzende Bedeutung. Diese Untersuchungen beziehen sich hauptsächlich auf die immunisierende Wirkung der aus Bakterienzellen darstellbaren Nukleoproteide.

Im folgenden soll nach einer kurzgefaßten Betrachtung der allgemeinen Charaktere der Nukleoproteide und ihrer biologischen Wirkungsweise, der heutige Stand der Frage der Immunisierung gegen verschiedene Infektionskrankheiten mittelst bakterieller Nukleoproteide dargestellt werden.

Allgemeines über Nukleoproteide.

Als Nukleoproteide werden von der physiologischen Chemie (Hammarsten, Halliburton, Bang) Stoffe bezeichnet, die bei der peptischen Verdauung einen unlöslichen phosphorreichen Rückstand hinterlassen, der als ein echtes Nuklein zu betrachten ist, weil er beim Kochen mit Mineralsäuren durch Abspaltung Purinkörper liefert. Die Nukleoproteide unterscheiden sich von den Phosphorproteiden (wie Kasein) hauptsächlich dadurch, daß die letzteren keine Purine und Pyrimidine liefern. Die Nukleoproteide sind äußerst komplex gebaute Stoffe, mit sehr großen Molekülen; sie sind charakteristisch für die

Zellkerne; nach vielen Forschern dürften sich in ihnen die elementaren Lebensfunktionen abspielen.

Fast aus allen Organen, Geweben und Zellen kann man Nukleoproteide extrahieren: die zwei Hauptmethoden sind diejenigen von Halliburton, die für uns nicht in Betracht kommt, und diejenige von Wooldridge, deren Modifikation nach Lustig und Galeotti ausschließlich zur Darstellung der Nukleoproteide aus den Bakterienzellen dient.

Ueber Gewebsnukleoproteide.

Wenn es sich um die Extraktion von Nukleoproteiden aus Tiergeweben handelt, kann die ursprüngliche Wooldridgesche Methode angewandt werden. Sie besteht hauptsächlich in einer längeren Behandlung mit destilliertem Wasser, Filtration und Fällung der Nukleoproteide aus dem Filtrat durch Zusatz einer verdünnten Säure (Essigsäure): die allmählich sich absondernden Flöckchen werden auf einem Filter gewaschen, getrocknet und aufbewahrt.

Solche, aus Tiergeweben gewonnene, ziemlich reine Nukleoproteide scheinen antigene Eigenschaften zu besitzen: Carrara bemühte sich durch Behandlung von Tieren mit aus Hundenieren ausgezogenen Nukleoproteiden cytolytische Sera zu gewinnen; Guerrini konnte aus Vollblut ein Nukleoproteid extrahieren, mit dem er durch intraperitoneale Behandlung von Kaninchen ein, sowohl in vitro, wie in vivo, hämotoxisches und hämolytisches Serum herzustellen imstande war. Aus diesen, freilich nicht zahlreichen Versuchen scheint hervorzugehen, daß gewisse aus den Geweben vermittelst der Wooldridgeschen Methode extrahierbare Stoffe, die der Klasse der Nukleoproteide angehören (und vielleicht nach Herlitzka und Borrino auch Nukleohiston enthalten), einem artfremden Tiere eingespritzt, die Bildung von cytolytischen Antikörpern hervorzurufen vermögen.

Ueber Bakteriennukleoproteide.

A. Allgemeines und Geschichtliches.

Wir wenden uns nun den Nukleoproteiden bakteriellen Ursprungs zu, deren Studium seit den ersten Untersuchungen von Lustig und Galeotti über Pest- und Choleraschutzimpfung datiert.

Der allgemeinen Erkenntnis gemäß, daß diese komplex gebauten, phosphorreichen Stoffe einen der biologisch wichtigsten Bestandteile der Zellen darstellen, war es ganz natürlich, daß man versuchte, sie aus den Bakterienleibern zu isolieren. Schon die Arbeiten von Cramer, Nencki, Brieger, Hammerschlag, Buchner hatten viele Tatsachen bezüglich der chemischen Zusammensetzung der Bakterienzellen klargelegt; Vandervelde, Nishimura, Gamaleya hatten erkannt, daß Phosphor enthaltende Körper eine wichtige Rolle dabei spielen, und solche als Nuklein oder Nukleoprotein betrachtet. Aber erst durch die Arbeiten von Lustig und dessen Schüler Galeotti (1895—96) wurde nachgewiesen, daß diese Stoffe Nukleoproteide sind, die im großen und ganzen den in den Geweben der höheren Organismen enthaltenen ähnlich sind. Die von der Florentiner Schule zuerst studierten bakteriellen Nukleoproteide wurden aus dem Choleravibrio, aus dem Pestbacillus und aus einem Bacillus extrahiert, der anläßlich einer unter den Schildkröten des Laboratoriums ausgebrochenen Epidemie isoliert wurde und in vielen dem *Bacillus ranicidus* von Ernst ähnlich war. Später sind von denselben und von anderen Forschern eine große Reihe von Bakterien bezüglich der Möglichkeit, aus ihrem Leibe Nukleoproteid zu gewinnen, untersucht worden; und die dabei gewonnenen, rein chemisch dargestellten Stoffe auf ihre vaccinierenden Eigenschaften geprüft worden.

Im folgenden seien zunächst die chemischen Charaktere der bakteriellen Nukleoproteide, dann ihre allgemeinen biologischen Wirkungen und die Methoden ihrer Darstellung, endlich die wichtigsten bakteriellen Nukleoproteide einzeln besprochen.

B. Chemische Eigenschaften der bakteriellen Nukleoproteide.

Um sie zu studieren, muß man mit möglichst reinem Nukleoproteid arbeiten; bei der Besprechung der Methodik der Zubereitung werden wir sehen, wie diese Reinheit der Produkte zu erreichen ist.

Das trockene Nukleoproteid ist gewöhnlich eine gelblichweiße, körnige Masse, die zerrieben ein vollkommen weißes (Nukleoproteid des Schildkrötenbacillus) oder grauweißes (Nukleoproteid des Choleravibrio) Pulver gibt, das in destilliertem Wasser und verdünnten Säuren, sowie in vielen Lösungsmitteln (Alkohol, Aether usw.) unlöslich, in Alkalien dagegen (z. B. in sehr verdünnten NaOH, KOH, Na_2CO_3-Lösungen) aber löslich ist. Die alkalischen Lösungen opalisieren und sind stets etwas schleimig, sobald sich eine größere Menge in Lösung befindet. Auch in 10-proz. NaCl-Lösung ist das Nukleoproteid teilweise löslich. Aus den alkalischen Lösungen fällt es bei Neutralisation oder schwacher Ansäuerung in Form von weißen Flocken aus, desgleichen durch die Salze der Schwermetalle, durch Zinkchlorid, Silbernitrat, Alkohol, Tannin, endlich durch Sättigung mit Ammonium- oder Magnesiumsulfat. Es gibt Millonsche und Xanthoproteinreaktion. Mit Kalilauge und Kupfersulfat erhält man einen graugrünen Niederschlag, aber keine Reduktion. Bendix konnte als integrierenden Bestandteil der Bakteriennukleoproteide (aus Tuberkelbacillen extrahiert) Pentosen finden, wie es andere Forscher für Organnukleoproteide gefunden hatten.

Wenn man einige der durch Fällung mit Essigsäure erhaltenen Flocken in destilliertem Wasser suspendiert und kocht, so erleiden dieselben scheinbar keine Veränderung; macht man aber hierauf die Flüssigkeit mit Natriumkarbonat leicht alkalisch und schüttelt tüchtig durch, so sieht man, wie sich die Flocken verändern und zerbröckeln. Die Flüssigkeit wird opalisierend, während sich nach und nach ein aus kleinen, den früheren unähnlichen, Flöckchen bestehender Niederschlag zu Boden setzt. Filtriert man nun ab, so findet man, daß das Filtrat bei Ansäuerung noch einen Niederschlag gibt; in solchem Filtrate kann man nach Galeotti ein echtes Nuklein nachweisen, welches dieselben Eigenschaften zeigt, wie das von Kossel aus Blastomycyten gewonnene Nuklein. Hieraus kann man also den Schluß ziehen, daß beim Kochen der Nukleoproteidsuspension eine partielle Koagulierung der Substanz stattfindet, und daß nach Zusatz von Natriumkarbonat eine Abspaltung des koagulierbaren Teils von der in Lösung bleibenden Nukleingruppe vor sich geht.

Wenn man die direkt aus den Bakterien gewonnene Substanz mit künstlichem Magensafte verdaut, so erhält man ein Pepton und einen phosphorreichen Rückstand (Nuklein — Bang). Kocht man das Nukleoproteid in Gegenwart von verdünnter Schwefelsäure, so bekommt man eine Abspaltung von Purinkörpern aus der Nukleingruppe; die betreffenden Reaktionen (mit ammoniakalischem Silbernitrat, mit Kupfersulfat usw.) fallen sämtlich positiv aus.

Das Nukleoproteid hinterläßt wenig, aber an Phosphor reiche Asche; auch Spuren von Schwefel sind darin nachweisbar, wenigstens im Nukleoproteide des Schildkrötenbacillus (Galeotti). Die quantitative Bestimmung von P und N ergab Durchschnittswerte von 12,15 Proz. N und 0,028—0,043 Proz. P.

Galeotti hat das Verhalten des Nukleoproteids den verschiedenen Farbstoffen gegenüber eingehend studiert; danach kann man im allgemeinen sagen, daß diese Substanz eine größere Affinität zu den basischen Farbstoffen besitzt.

C. Allgemeine biologische Eigenschaften der Bakteriennukleoproteide.

Eine der typischsten Eigenschaften der Nukleoproteide (sowohl der bakteriellen wie der Gewebsnukleoproteide) ist die koagulierende Wirkung auf das Blut (HALLIBURTONsche Probe): Wenn man einem Kaninchen oder einem Hunde eine gewisse Menge von Nukleoproteidlösung in die Jugularis einspritzt (10—20 ccm einer 1-proz. Lösung für ein mittelgroßes Kaninchen), so tritt nach wenigen Minuten der Tod des Tieres ein; bei der Sektion wird eine ausgedehnte Gerinnung des Blutes im ganzen Gefäßsystem gefunden. Diese Gerinnung scheint aber nicht gleichzeitig im ganzen Gefäßsystem vor sich zu gehen, es bilden sich vielmehr nach und nach kleine Thrombosen in verschiedenen Gebieten, welche dadurch allmählich dem Blutzuflusse verschlossen werden (LUSTIG und GALEOTTI).

Die bakteriellen Nukleoproteide sind außerdem imstande, eine reizende Wirkung auf die Leukocyten und auf einige lymphatische Elemente auszuüben. Spritzt man Tieren Nukleoproteid ein (auf verschiedenen Wegen), so tritt bald eine Schwellung der Milz und der Lymphdrüsen in Erscheinung, die auf eine Anhäufung von Leukocyten und eine Vermehrung von Lymphocyten zurückzuführen ist. Diese Elemente werden nämlich durch die Nukleoproteide zu starker Beweglichkeit, Phagocytose (und wahrscheinlich auch lebhafter Teilung) angeregt, wie auch direkt nachgewiesen ist: GALEOTTI führte Chemotaxisversuche mit Glaskapillaren aus, die eine chemotaktische Wirkung der aus dem Pestbacillus, Micrococcus ureae, Sarcina, Bacillus prodigiosus gewonnenen Nukleoproteide auf die Leukocyten erwiesen; MENINI bekam gleichbedeutende Ergebnisse mit Pyocyaneus- und Choleranukleoproteiden.

Ferner ist erkannt, daß sterile Eiterbildungen bei der vollkommen aseptischen Injektion von Nukleoproteiden vorkommen; und daß das Blut der so behandelten Tiere eine starke Leukocytose aufweist (LUSTIG und GALEOTTI). Auch in der Cornea kann man mit Nukleoproteiden starke Infiltrationen hervorrufen.

Eine weitere Eigenschaft der Nukleoproteide ist die paralysierende Wirkung auf die Muskulatur der Gefäße und wahrscheinlich auch auf das Herz: solche Wirkung ist besonders bei Pestnukleoproteiden ausgesprochen (LUSTIG, GALEOTTI, POLVERINI).

Dieselbe paralysierende Wirkung auf die Gefäßmuskelzellen, zusammen mit der koagulierenden auf das Blut, erklärt die Stauung, die Blutungen, die Gefäßerfüllung, die immer bei der Sektion mit Nukleoproteid behandelter Tiere angetroffen werden. Auch das nicht selten vorhandene Oedem ist durch die Blut- und Gefäßveränderungen zu erklären.

Auf die epithelialen Parenchymzellen wirken die Nukleoproteide in ganz anderer Weise als auf die Leukocyten, Lymphocyten, Bindegewebselemente (mesenchymalen Ursprungs); während, wie gesagt, bei letzteren die Reizerscheinungen im Vordergrunde stehen, sehen wir nach den Beobachtungen von GALEOTTI infolge der Einwirkung von Nukleoproteiden auf verschiedene Parenchymzellen (Niere, Leber) eine ausgesprochene Nekrose, die im allgemeinen als Koagulationsnekrose aufzufassen ist. GALEOTTI hat das besonders bei intraparenchymalen Einspritzungen von Nukleoproteidlösungen festgestellt. In der Niere konnte er auch sehr gut die Bildung von Fibrinzylindern beobachten. Dieser Forscher schreibt den Nukleoproteiden fermentative Wirkungen zu: er setzt ihre blutgerinnende Fähigkeit mit dem Vermögen, in den verschiedenen Geweben Koagulationsnekrose und Fibrinbildung hervorzurufen, in Parallele.

Auf Spermatozoen und Flimmerepithelien wirken die Nukleoproteide paralysierend (wie auf Muskelzellen): die Hemmung der diesen Elementen eigenen Bewegungen tritt ein, bevor morphologische Veränderungen erscheinen: auch diese Tatsache steht in Gegensatze zur schon besprochenen Reizwirkung, die die Nukleoproteide auf die Leukocytenbewegungen ausüben.

Eine der gewöhnlichsten Erscheinungen bei der Behandlung von Tieren oder Menschen mit Nukleoproteiden (mit Ausnahme vielleicht des Choleranukleoproteids; siehe unten) ist das Fieber (gleichgültig auf welchem Wege die Einverleibung geschieht): schon 2—3 mg der trockenen Substanz geben bei einem gesunden Menschen (subkutane Einspritzung der alkalischen Lösung) eine deutliche Erhöhung der Temperatur; alle Stoffwechselveränderungen, die das Fieber charakterisieren, gehen mit dieser Temperatursteigerung einher.

Die meisten dieser biologischen Eigenschaften sind sowohl den Bakteriennukleoproteiden wie den Gewebsnukleoproteiden eigen: im zweiten Falle (Gewebsnukleoproteide) aber scheinen die nekrotisierenden Wirkungen weniger ausgesprochen zu sein (Galeotti).

Die für uns wichtigste Eigenschaft der Nukleoproteide, sowohl vom allgemein biologischen wie praktischen Gesichtspunkte aus, besteht in der ihnen unzweifelhaft zukommenden Fähigkeit, als wirksame Impfstoffe funktionieren zu können. Man kann nach der heutigen Ausdrucksweise behaupten, daß die Nukleoproteide gewisse antigene Gruppen besitzen, die im Tierkörper eine spezifische Antikörperbildung zu bewirken vermögen.

Nach den Beobachtungen von Franchetti, Schmitz, Blell, Rondoni, besitzen die Nukleoproteide agglutinogene Fähigkeiten; auch rufen sie die Bildung von bakteriolytischen Immunkörpern und komplementbindenden Antikörpern (wenigstens im Falle des Choleranukleoproteids) hervor, wie durch die Untersuchungen von Blell, Schmitz, Rondoni nachgewiesen ist.

Rondoni konnte in vitro eine deutliche Bindung von Agglutininen und Bordetschen Antikörpern aus hochwertigen Choleraseris durch Choleranukleoproteid nachweisen; dieses Verhalten des Choleranukleoproteids den spezifischen Seris gegenüber wurde als Zeichen des Vorhandenseins von spezifischen antikörperbindenden und (nach einem Postulat der Ehrlichschen Seitenkettentheorie mit ihnen identischen) antikörperbildenden Gruppen betrachtet.

Spezifische endotoxische Komponenten scheinen in den Cholera- und Pestnukleoproteiden enthalten zu sein (Lustig, Galeotti, Kravkoff).

Die Nukleoproteide verleihen Tieren aktive Immunität gegen die lebenden Bakterien derselben Art, die zur Gewinnung des Impfstoffes diente. Die Sera so behandelter Tiere besitzen, außer in vitro nachweisbarem, agglutinierendem und bakteriolytischem Vermögen, heilende und schützende Wirkung in vivo (passive Immunität).

Bei der Besprechung der Nukleoproteide der einzelnen Bakterienarten werden wir näher auf diese — unter allen die wichtigste — Eigenschaft der Nukleoproteide eingehen.

D. Methodik der Herstellung.

Wie Lustig und Galeotti in mehreren Arbeiten gezeigt haben, muß man, um die Nukleoproteide aus den Bakterien zu gewinnen, zunächst die Bakterienhüllen zerstören und dann die Protoplasmabestandteile in Lösung bringen; und endlich das Nukleoproteid fällen, um es von den anderen Stoffen, die den Bakterienleib bilden, zu isolieren. Die Lustig-Galeottische Methode ist eine Vervollkommnung der Wooldridgeschen: die Bakterien werden auf festen Nährböden gezüchtet die gut entwickelten Bakterienrasen abgekratzt, ohne daß Partikelchen vom Nährboden mitgenommen werden, und die Bakterienmasse einer längeren Behandlung mit einer verdünnten Kalilaugelösung unterworfen; hierdurch werden die Bakterienhüllen zerstört und die Nukleoproteide treten in Lösung. Aus dieser Lösung werden sie durch leichte Ansäuerung (Essig- oder Salzsäure) gefällt. Durch Filtration erhält man die Substanz genügend rein auf dem Filter; um jedoch ein möglichst reines Produkt zu bekommen, muß man die Auflösung durch Kalilauge und Fällung mit Säure nochmals wiederholen, wobei aber zu beachten ist, daß eine zu oft wiederholte Auflösung und Fällung eine Denaturierung der Substanz herbeiführen kann.

Die geeignetesten Nährböden für die Züchtung der Bakterien sind Agaragar oder Kartoffeln, natürlich mit der für die einzelnen Bakterienarten geeigneten Zusammensetzung, mit passendem Alkaleszenzgrad usw. So kann man für Pestbacillen gewöhnlichen Agar gebrauchen; für Choleravibrionen stark alkalischen; für Micrococcus melitensis den von TRAMBUSTI und DONZELLO vorgeschlagenen Agar. Andere Bakterien, z. B. manche nicht pathogene Arten (Sarcina, B. ranicidus) züchtet man zweckmäßig auf Kartoffeln. Für Blastomycetenkultivierung müssen die Nährböden sauer reagieren; GALEOTTI und PENTIMALLI züchteten diese Mikroorganismen auf Rübenscheiben.

Die Nährböden hält man am besten in großen und breiten Glasschalen; am geeignetsten sind die sogenannten KOLLEschen Schalen, die eine große Oberflächenausdehnung des Nährbodens gestatten, und nicht leicht verunreinigt werden. Größte Sorgfalt für vollkommene Sterilisierung der Nährböden und aller Geräte (Schalen, Glastrichter, Becher) ist selbstverständlich.

Nach Beimpfung der KOLLEschen oder sonstigen Schalen kommen dieselben in den Brutschrank, gewöhnlich bei 37° C. Nach genügender Entwickelung wird dann die Kulturmasse von der Oberfläche des Nährbodens abgekratzt, wozu man Glas- oder Platinspatel oder sonstige gut sterilisierbare Geräte verwenden kann.

Die so gewonnene Kulturmasse wird dann mit einer gewissen Menge von Kalilauge versetzt, deren Konzentration jedoch weder zu stark noch zu schwach sein darf. LUSTIG und GALEOTTI haben bei ihren Versuchen mit Pestnukleoproteid gesehen, daß, wenn die Konzentration der Lauge zu schwach ist, es nicht gut gelingt, das aktive Nukleoproteid in Lösung zu bringen; ist dagegen die Konzentration zu stark, dann besteht Gefahr, die in den Bakterien enthaltene Substanz zu alterieren.

Im allgemeinen dürfte eine 1-proz. Lösung von Kalilauge zu empfehlen sein; für Pestbacillen besser eine 0,75-proz. Lösung. Bei höherer Konzentration wird die Menge des gewonnenen Nukleoproteids zwar größer, aber seine Giftigkeit und vaccinierende Wirkung vermindern sich.

Die Dauer der Behandlung mit Kalilauge muß wenigstens einige Stunden betragen (Zimmertemperatur). BLELL hat sehr genau das Fortschreiten der Einwirkung von der Lauge auf Choleravibrionen verfolgt: nach 5 Minuten sind diese schon stark aufgequollen, nach 30 Minuten sind intakte Vibrionen nicht mehr nachzuweisen; nach einer Stunde hatte sich völlige Auflösung vollzogen und nur noch wenige Bakterientrümmer waren sichtbar.

Das Produkt der Einwirkung der Lauge auf die Kulturbeläge stellt eine opalisierende mucinartige Flüssigkeit dar; am Boden des Gefäßes findet sich gewöhnlich eine geringe Ablagerung. Es ist nun ratsam, diese Flüssigkeit durch eine dicke Papierschicht unter Zuhilfenahme der Luftpumpe zu filtrieren. Die Filtration geht sehr langsam vor sich.

Der filtrierte Kalilaugeextrakt wird dann in eine breite Schale geschüttet, die 2—3 Liter destilliertes, mit HCl oder Essigsäure leicht angesäuertes Wasser enthält; oder man kann auch dem Kalilaugeextrakte tropfenweise eine verdünnte Essigsäurelösung (am besten 10 oder 20 Proz.) zusetzen. In beiden Fällen sieht man bei stetigem, langsamem Umrühren die Entstehung kleiner, weißer Flöckchen von Nukleoproteiden, die sich rasch zu Boden setzen, während die (jetzt leicht sauer reagierende) Flüssigkeit sich klärt. Man erhält dann das Nukleoproteid durch Dekantieren (nicht absolut nötig) und vorsichtige Filtration; BLELL wendet die Zentrifuge an, um den Niederschlag von der Flüssigkeit abzutrennen. Der auf dem Filter gebliebene Rückstand, d. h. das präzipitierte Nukleoproteid, muß jetzt gut gewaschen werden, anfangs mit leicht angesäuertem Wasser, später mit reinem Wasser bis zum Verschwinden jeder Spur von saurer Reaktion.

Das gewonnene Nukleoproteid, eine klebrige, weiße Masse, kann man 1) entweder im Vakuum, im Exsikkator oder einem gewöhnlichen Brutschrank getrocknet und als grauweißliches Pulver, oder 2) sofort in 1-proz. Natriumkarbonatlösung gelöst, und als etwas opaleszierende, ein wenig trübe, leicht schaumbildende (beim Schütteln) Flüssigkeit im Eisschranke aufbewahren.

So werden die Bakteriennukleoproteide in zweifacher Form hergestellt und von den sie liefernden Instituten verabfolgt: als trockenes Präparat, ein für den Gebrauch zu lösendes Pulver (wobei immer als Lösungsmittel 1-proz. Natriumkarbonat zu dienen hat), oder als schon gelöstes Präparat, zum Gebrauch fertig. Zur Aufbewahrung des flüssigen Präparates ist nach BLELLS Angaben der Zusatz von 0,5 Proz. Karbolsäure sehr empfehlenswert.

Nach Lustig und Galeotti kann man auch durch Ammoniumsulfat, nach vorheriger Neutralisation, das Nukleoproteid aus dem Kalilaugeextrakte fällen; in diesem Falle muß man aber nicht nur waschen, sondern auch lange Zeit dialysieren, um jede Spur von Ammoniumsulfat zu entfernen.

Endlich seien noch die Eigenschaften des Filtrates, das nach Fällung des Nukleoproteids durch Säure als klare, leicht gelbliche Flüssigkeit bleibt, erwähnt: es gibt weder beim Sieden noch bei Salpetersäurezusatz einen Niederschlag; Millonsche Reaktion ist positiv, aber undeutlich; mit Phosphorwolframsäure, ebenso mit Gerbsäure Trübung; Biuretreaktion positiv; Phosphorreaktion mit Ammoniummolybdän positiv (Lustig und Galeotti).

Handelt es sich um die Darstellung von Nukleoproteiden aus Blastomyceten, so muß man zunächst die Kulturmasse mit Sand und Quarzpulver zerreiben und den so gewonnenen Brei einem Drucke von 50—300 Atm. unterwerfen; der dabei entstehende Saft wird dann mit Lauge behandelt, und aus diesem wie gewöhnlich das Nukleoproteid mit Säure gefällt.

Hat man mit Bakterien zu tun, die nicht gut auf festen Nährböden wachsen, so kann man die Bakterien auch in Bouillon kultivieren, und nach genügendem Wachstum der Kulturflüssigkeit so viel Kalilauge zusetzen, bis der Inhalt einer 1-proz. Lösung entspricht (De Bonis).

Del Conte hat aus Typhusbacillen das Nukleoproteid in der Weise extrahiert, daß er Bouillonkultur mit 96-proz. Alkohol bis zur Fällung der Proteinstoffe und Bakterienleiber behandelte, dann den Niederschlag mit Alkohol und Wasser wusch, und nun das Nukleoproteid wie gewöhnlich mit Kalilauge löste und mit Säure präzipitierte.

Das trockene Pulver kann sehr bequem und leicht abgewogen werden; will man die Natriumkarbonatlösung titrieren, so kann man eine bestimmte Menge davon, z. B. 10 ccm nehmen, in einem Porzellanschmelzschälchen bis zu konstantem Gewichte verdampfen, genau wiegen, vollkommen veraschen, wieder wiegen: der Gewichtsunterschied gibt dann den Gehalt an organischen Stoffen, d. h. an Nukleoproteid. Ein kleiner Teil dieses, der dem Gehalte an Phosphoranhydrid entspricht, bleibt in der Asche, was einem Minusfehler von ungefähr 1 Proz. entspricht.

E. Ueber die Nukleoproteide einiger Bakterienarten.

Nukleoproteide konnten aus vielen Bakterienarten dargestellt werden. Hier wollen wir nur die Ergebnisse der Untersuchungen mitteilen, die zuerst Lustig und Galeotti und später andere zahlreiche Forscher über die biologischen Eigenschaften und besonders über die immunisierende Wirkung der Nukleoproteide einiger für Menschen- und Tierpathologie wichtiger Bakterienarten angestellt haben.

1. Nukleoproteid des Pestbacillus.

Wir fangen unsere Darstellung mit diesem Nukleoproteid an, weil die Versuche einer rationellen Pest- (und Cholera-)Schutzimpfung die ersten Forschungen über dieses interessante Gebiet der Immunochemie veranlaßten.

Das Pestnukleoproteid hat sämtliche bereits beschriebenen Eigenschaften, die allen bakteriellen Nukleoproteiden eigen sind; außerdem besitzt es eine besonders ausgesprochene Wirkung auf das Gefäßsystem, die durch eine starke Erniedrigung des Blutdruckes, eine Abnahme der Höhe der Pulswellen und eine allgemeine Stauung sich kund gibt, wie aus experimentellen Untersuchungen von Lustig und Galeotti hervorgeht. Galeotti und Polverini konnten ähnliche Blutkreislaufsstörungen bei an Beulenpest erkrankten Menschen nachweisen; und die Annahme liegt nahe, daß auch im Falle der natürlichen Infektion die endobakteriellen Stoffe, wahrscheinlich sogar die infolge des Absterbens von Bakterien freigemachten Nukleoproteide, die Ursache der charakteristischen Kreislaufsstörungen darstellen. De Bonis und

Pietroforte konnten eine Zunahme der Frequenz und Tiefe der Atmungsbewegungen bei den mit Pestnukleoproteiden behandelten Tieren nachweisen. Federici studierte die Wirkung dieser Substanz auf die Parenchymzellen: er fand in den verschiedensten Geweben einerseits nekrotische Veränderungen, anderseits sehr ausgesprochene entzündliche Vorgänge.

Das Nukleoproteid ist sehr toxisch; der Toxizitätsgrad dürfte nach Lustig von der Virulenz und vom Alter der zur Gewinnung verwendeten Kulturen abhängig sein.

Im Jahre 1896 begannen Lustig und Galeotti die ersten Impfversuche an zahlreichen Ratten, weißen Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen. Das Nukleoproteid wurde teilweise subkutan, teilweise intraperitoneal injiziert; eine einzige oder mehrere Impfungen wurden vorgenommen. Nach erfolgter Schutzimpfung und nachdem sich die Tiere von den Reaktionserscheinungen (die die Nukleoproteidbehandlung stets begleiten) erholt hatten, wurden hochvirulente Pestkulturen intraperitoneal oder — seltener — subkutan injiziert. Dieselben Kulturen wurden normalen Tieren als Kontrollen injiziert. Der Erfolg war ein guter: die nicht vaccinierten Tiere starben regelmäßig, die vor der Infektion vaccinierten Tiere kamen sämtlich mit dem Leben davon.

Bei der Vaccination darf man den betreffenden Tieren natürlich nicht eine zu große Dosis Pestbacillennukleoproteid einverleiben, da dieser Stoff an und für sich für Versuchstiere in kleinsten, wenn auch wechselnden Mengen tödlich ist: in einigen Fällen betrug z. B. die minimale tödliche Dosis 1,1 mg Trockensubstanz auf 100 g Körpergewicht bei Mäusen und Ratten, 1,21 mg bei Kaninchen. Wurde aber solches Pestbacillennukleoproteid in einer nicht tödlichen Dosis injiziert, so entwickelte sich die bereits erwähnte Immunität, deren Dauer ungefähr 4 Wochen betrug.

Galeotti und Malenchini unternahmen zahlreiche Impfversuche an Affen (kleine graue Affen) im Municipal Laboratory von Bombay; sie konnten gleichfalls nachweisen, daß Tiere, die mit verschiedenen Mengen von Pestnukleoproteid vorbehandelt worden waren (zwischen 1,41 cg und 1,75 cg der trockenen Substanz, in 2—3 zeitlich getrennten Fraktionen injiziert), die intraperitonale, d. h. die schwerste Form der Infektion mit lebenden virulenten Kulturen gut überstanden, während die unbehandelten Kontrolltiere regelmäßig der Infektion erlagen.

Die Anwendung von Pestnukleoproteid am Menschen wurde von Lustig selbst, von Galeotti, Polverini, Dessy, Malenchini vorgenommen. Die toxischen Erscheinungen, die der Vaccination folgen, sind von Dessy so beschrieben worden: „Trotz einer sorgfältigen Asepsis bildet sich an der Einspritzungsstelle eine leichte ödematöse Schwellung, die (bei Injektion am Arme) in wenigen Fällen bis zum Ellenbogen fortschreiten kann; nach wenigen Stunden tritt Unwohlseingefühl und Mattigkeit ein, selten auch leichter Durchfall und Erbrechen, oft Kopfschmerz und vorübergehende, nur wenige Stunden dauernde Temperaturerhöhung.“ Solche Erscheinungen bieten nie eine beträchtliche Schwere; sie treten bei der ersten Injektion hervor (Dosen 2—3 mg der trockenen Substanz) und vermindern sich in den nachfolgenden; der Mensch wie die Tiere scheinen sich an die toxische Wirkung dieser Substanz zu gewöhnen.

Nunmehr ist der Lustig-Galeottische Impfstoff in Indien, Amerika, Australien, mit gutem Erfolge angewandt worden; das Schweizer Serum- und Impfinstitut (Bern) hat seine Herstellung im großen unternommen und liefert den Impfstoff an viele von Beulenpest durchseuchte Länder (in Lösung oder als Pulver): in der Gebrauchsanweisung rät das Berner Institut, für eine vollständige Immunisierung eines Erwachsenen 3 Einspritzungen zu machen (2 mg, 5 mg, 6 mg), und zwar die zweite und dritte Einspritzung nach Verschwinden der Reaktionserscheinungen der vorherigen. Zu einer Vaccination wären also 14 mg des Berner Präparates nötig. Ueber die Wirksamkeit des Impfstoffes von Lustig und Galeotti haben vor mehreren Jahren Mayr, Choksey, Jennings, Wilkins berichtet. Malenchini hat sich neulich sehr günstig über diese Vaccinationsmethode geäußert; er machte in zahlreichen Fällen die Schutzimpfung zu prophylaktischen Zwecken und beobachtete nie einen Fall von Pest unter den Behandelten (Süd-Amerika). Auf dem Kongreß für Hygiene in Santiago (Chili) im Jahre 1908 sprach er über mehrere Fälle, wo sich Gelegenheit geboten hatte, die große immunisierende Wirksamkeit des Pestnukleoproteids anzuerkennen: Ende 1906 erkrankten in einer Mühle mehrere Arbeiter an Beulenpest; mehrere starben. Diagnose war bakteriologisch festgestellt. Die gebräuchlichsten Desinfektions- und Isolierungsmaßregeln wurden von Malenchini geraten, außerdem die Schutzimpfung nach Lustig für die noch nicht erkrankten Arbeiter. Von diesen folgten einige dem Rate, und ließen sich das Nukleoproteid einspritzen; andere aber weigerten sich, sich vaccinieren zu lassen. Während von den ersteren keiner an Pest erkrankte, brachen unter den nicht Geimpften mehrere neue Fälle von Beulenpest aus.

Es fehlt nicht an vergleichenden Untersuchungen über den Wert der verschiedenen Schutzimpfungsmethoden gegen Beulenpest mit besonderer Berücksichtigung der Lustig-Galeottischen. So hat Wigoura in Bombay auf Galeottis Anregung die Haffkinesche Methode mit derjenigen der italienischen Verfasser verglichen, aus den sorgfältigen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß der Haffkinesche Impfstoff eine gewisse Wirksamkeit besitzt, daß aber solche an den Gehalt an Nukleoproteiden gebunden ist, da die Haffkinesche Flüssigkeit nur eine bei 60° abgetötete Bouillonkultur darstellt, die eine alkalische Reaktion besitzt und infolgedessen eine gewisse Menge aus den Bakterienleibern extrahierter und in Lösung getretener Nukleoproteide enthalten dürfte.

Tavel, Krumbein und Glücksmann haben eine große Reihe von Untersuchungen an den Pestimpfstoffen von Haffkine, Lustig und der deutschen Pestkommission angestellt; sie kommen zu dem Schlusse, daß im Grunde die drei Impfstoffe etwa denselben immunisierenden Wert besitzen, der von Lustig vorgeschlagene sei aber vorzuziehen wegen seiner leichten Aufbewahrung, besonders in trockenem Zustande, wegen seiner leichten Dosierbarkeit, wegen der Möglichkeit, eine unschädliche und beinahe reaktionslose Behandlung auszuführen. Auch Malenchini hat die Vorteile des Lustigschen Impfstoffes dem Haffkineschen gegenüber eingehend erörtert: die aktive Substanz bei der Lustigschen Schutzimpfungsmethode gelangt schon gelöst in den Organismus und kann leichter resorbiert werden wie in den Fällen, wo abgetötete aber nicht aufgelöste Bakterienzellen eingespritzt werden. Der Impfstoff von Lustig und Galeotti ist, so zu sagen, ein chemischer, und eine solche Substanz hat gewissermaßen den Vorteil, Unreinheiten zu vermeiden, die ihrerseits unerwünschte Nebenwirkungen auszuüben und die Grundwirkung der spezifischen immunisierenden Substanz zu stören vermöchten. Außerdem wird der Impfstoff von Lustig und Galeotti ohne jegliche Erwärmung der kulturellen Masse hergestellt: dieses ist ein weiterer Vorteil, da erfahrungsgemäß antigene Stoffe leicht durch Wärmeeinwirkungen verändert werden. Im Gegensatz dazu haben wir in der Haffkineschen Lymphe mit erhitzten Kulturen zu tun, in denen die aktiven Stoffe nicht leicht dosierbar sind, und einen vielleicht nicht unbeträchtlichen Gehalt an fremden Substanzen besitzen. Malenchini hebt auch die leichte Möglichkeit von Verunreinigungen des Haffkineschen Impfstoffes durch Bakterien hervor, die sekundäre Infektionen durch Eitererreger zur Folge haben könnten; der Lustig-Galeottische Impfstoff wäre dagegen viel sicherer und zuverlässiger, sowohl in trockenem wie in gelöstem Zustande: man brauchte nur die einfachen Maßregeln der Asepsis zu beobachten, die bei der Zubereitung und Manipulation aller zur subkutanen Anwendung bestimmten Präparate nötig sind; es scheine sogar, daß die Bakterien im reinen Nukleoproteide kaum wachsen könnten, da es ein leichtes bakterizides Vermögen besitze. Auch Jatta und Maggiora haben die Lustigsche Impfmethode mit den anderen verglichen. Endlich wäre noch zu betonen, daß dieser

Impfstoff sehr gut bis zu 3 Jahren aufbewahrt werden kann, ohne dabei etwas an seiner Wirksamkeit zu verlieren. Die Herstellungsmethodik des Lustigschen Impfstoffes ist zwar eine etwas kompliziertere als diejenige anderer Vaccins; sie gestattet aber eine sehr rasche Zubereitung von relativ größeren Mengen: in ca. acht Tagen kann man den Impfstoff vollständig zum Gebrauch fertig haben.

Es würde hier zu weit führen, eine ausführliche Vergleichung aller möglichen vorgeschlagenen Pestvaccinationsmethoden mit der Lustigschen zu machen. Es sei nur noch erwähnt, daß Glücksmann eine Kombination des Haffkineschen und Lustigschen Verfahrens in Anwendung gebracht hat: er stellte Bouillonkulturen her, die nach 1-monatlicher Bebrütung mit Ammoniumsulfat gefällt wurden; der gewonnene Rückstand wurde in 1-proz. Kalilauge aufgelöst, das Nukleoproteid mit 1-proz. Essigsäure und einigen Tropfen 5-proz. Salzsäure gefällt, das Sediment abfiltriert, ausgewaschen, getrocknet. Diese Methode, die in Tierimmunisierungsversuchen geprüft wurde, lehnt sich an die Haffkinesche Methode nur in bezug auf die Dauer des Wachstums der Bacillen und die Verwendung von Bouillonkulturen an; im übrigen geschieht die nachfolgende Behandlung der gewonnenen Bakterien ganz nach Lustig und Galeotti.

Wir können nicht umhin, auch noch die Untersuchungen eines Mitgliedes der englischen Pestkommission, Sydney Rowland, zu erwähnen: er konnte aus den Leibern von Pestbacillen nach Abtötung durch Chloroformwasser einen Stoff extrahieren, den er Stoff A nannte; und durch weitere Behandlung mit Natriumsulfatanhydrit einen anderen Stoff, Stoff B; beide Stoffe sollen toxische und immunisierende Eigenschaften haben, besonders Stoff B soll imstande sein, Ratten gegen nachfolgende Infektion mit lebenden Bacillen zu immunisieren. Die bacillären Rückstände hatten in seinen Versuchen (nach Extraktion der beiden Stoffe) keine toxischen und antigenen Eigenschaften mehr. Nach den chemischen Untersuchungen dieses Forschers sind in beiden Stoffen Nukleoproteide vorhanden, die er mit den immunisierenden und toxischen Eigenschaften in engere Beziehung bringt.

Ohne also anderen Schutzimpfungsmethoden einen Wert absprechen zu wollen, glauben wir sagen zu dürfen, daß die Lustig-Galeottische viele nicht unbeträchtliche Vorteile besitzt, die sie zu einer praktischen Anwendung in der Pestbekämpfung sehr geeignet erscheinen lassen.

Es ist bis jetzt noch nicht eingehender bestimmt worden, welche Antikörper bei der Immunisierung mit Pestnukleoproteid gebildet werden; Franchetti hat gefunden, daß spezifische Agglutinine für Pestbacillen sowohl im Serum mit Nukleoproteid allein, wie mit Nukleoproteid und abgetöteter Kultur behandelter Tiere (Kaninchen) vorhanden sind: nach Einspritzung ganz kleiner Mengen der Substanz (zwischen 32,2 mg und 39,9 mg) wurden Sera gewonnen, die einen agglutinierenden Titer 1:100 aufwiesen.

Nach Signorelli besitzt das Serum der mit dem Pestnukleoproteid vaccinierten Menschen ziemlich ausgesprochene agglutinierende Fähigkeit. Die sonstige Erfahrung scheint zu beweisen, daß bakterizide und vielleicht auch bakteriotrope Antikörper gebildet werden; jedenfalls ist sicher, daß das Serum aktiv immunisierter Tiere starke passive Immunität auf andere Tiere zu übertragen vermag; daß solches Serum heilende und schützende Wirkung besitzt. So haben Lustig und Galeotti gesehen, daß das Serum von Kaninchen, die mit Pestnukleoproteid vorbehandelt worden waren, pestinfizierte Ratten und Mäuse zu retten imstande war. Es sei ein diesbezüglicher Versuch von Lustig und Galeotti angeführt: 4 Mäuse, die nach Fütterung mit pestbacillenhaltiger Milch erkrankt waren, genasen nach subkutaner Injektion von $^1/_3$ ccm von einem vaccinierten Kaninchen stammenden Serums, während 3 in gleicher Weise infizierte, aber nicht mit Serum behandelte Kontrollmäuse starben. Das Serum eines mit Pestnukleoproteid geimpften Pferdes vermochte nach Galeottis und Malenchinis Angaben mit virulenten Pestkulturen infizierte Affen zu heilen. — Aehnliche serotherapische Tierversuche wurden später von Dessy, Wigoura und anderen ausgeführt. Weiter wurden von Lustig, Galeotti, Polverini, Mayr, Choksey Versuche an Menschen unternommen. Lustig und Galeotti stellten 1897 im Institut für allgemeine Pathologie in Florenz bei einem kräftigen Pferde ein wirksames Serum her: das betr. Pferd wog 350 Kilo; es erhielt im ganzen 97 cg Pestnukleoproteid; die subkutanen Einspritzungen verursachten mit jeder sukzessiven Impfung schwächer werdende Reaktionen; am Ende der Behandlung lieferte das Pferd ein Serum, das ausgezeichnete Schutz- und Heilwirkungen besaß. Es wurde in Indien am Krankenbette angewandt: unter 35 mit ihm behandelten Kranken genasen 26 (Arthur Road Hospital, Bombay; Krankenhaus von Poona). — Ferner wurde eine größere Menge Serum analog im Jahre 1898

hergestellt, und gleichfalls im Arthur Road Hospital, Bombay, in Anwendung gebracht. Nach dem Berichte, den CHOKSEY über diese serotherapischen Versuche erstattete, war die Sterblichkeit unter den behandelten Kranken (die meisten waren Angehörige der niedrigsten Bevölkerungsklassen, arme, schlecht ernährte Leute, die erfahrungsgemäß der Infektion sehr leicht anheimfallen und erliegen) nur 53 Proz., während die allgemeine Peststerblichkeit der epidemischen Periode unter den unbehandelten Fällen 94 Proz. betrug. Bei den serotherapischen Versuchen von POLVERINI mit LUSTIGschem Serum in mehreren Krankenhäusern Indiens betragen die Heilungen bei den mit Serum behandelten Fällen 39,36 Proz., während bei nicht mit Serum, sonst aber in ganz gleicher Weise behandelten Krankenhausfällen nur 20,06 Proz. Heilungen vorkamen. LUSTIG und GALEOTTI haben auch im Auftrage einer englischen Kommission für das Studium und Bekämpfung der Beulenpest in Indien das sogenannte abwechselnde Behandlungssystem gebraucht: von je zwei Kranken, die sich im Arthur Road Hospital vorstellten, wurde der eine mit, der andere ohne Serum behandelt: so wurden 480 Patienten injiziert, 480 dagegen nicht; von ersteren genasen 39,92 Proz., von letzteren nur 20,21 Proz., Ziffern, die sehr gut mit denen von POLVERINI übereinstimmen.

Wenn wir die von verschiedenen Forschern vorgeschlagenen Sera vergleichen wollen, können wir folgendes Resultat berücksichtigen (nach einer Zusammenstellung von BANNERMANN und TERNI, zitiert bei DIEUDONNÉ: Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie):

Sera	Mit Serum behandelte Fälle				Kontrolle				Durchschnitt der Tage über die normale Dauer der Krankheit hinaus in den mit Serum behandelten Fällen
	Fälle	tote	geheilte	Sterblichkeit in Proz.	Fälle	tote	geheilte	Sterblichkeit in Proz.	
YERSIN	226	168	58	74,33	231	163	68	70,56	3,38
LUSTIG	608	236	172	71,71	609	482	127	79,14	1,13
TERNI	110	89	21	80,90	110	90	20	81,81	0,34
Brasilian. Serum	70	58	12	82,85	70	60	10	85,71	0,31

JATTA und MAGGIORA stellten Versuche über die Serumvaccination mit LUSTIG-Vaccin und LUSTIG-Serum an; bei dieser Behandlung mit Serum und Vaccin und gleichzeitiger oder 24 Stunden später vorgenommener Infektion überlebten 11 Ratten, während 13 an Pest starben, aber weit später als die Kontrolltiere. Der Prozentsatz (50 Proz.) ist demjenigen gleich, welche die nur mit LUSTIG-Serum behandelten Tiere lieferten: die schützende Wirkung des Serums (wenigstens im Tierversuche) wurde also keineswegs durch die Gegenwart des Vaccins beeinträchtigt.

Einem anderen Gedankengange folgte WIGOURA in seinen Versuchen, mit deren Erwähnung wir diese kurze Uebersicht über immunisierende Wirkung des Pestnukleoproteids abschließen wollen. WIGOURA wollte untersuchen, ob die Nukleoproteide der Organe von mit Nukleoproteid hochimmunisierten Tieren eine heilende und schützende Wirkung wie das Serum besitzen: dies scheint der Fall zu sein. Er verfuhr so: Affen wurden mit Pestbacillennukleoproteid hoch immunisiert und nach Ablauf jeder lokalen und allgemeinen Reaktion verblutet und getötet; nun wurden nach der WOOLDRIDGEschen Methode Nukleoproteide aus Leber, Milz und Nieren hergestellt und mit diesen Organnukleoproteiden pestinfizierte und schon fiebernde Affen subkutan behandelt: Sämtliche behandelten Tiere genasen, während die Kontrolltiere, d. h. Affen, die einfach infiziert worden waren und keine Nukleoproteidinjektion erhalten hatten, innerhalb 3—4 Tagen zugrunde gingen.

Im Lichte der neuesten Immunitätsforschungen ist es vielleicht nicht schwer, eine genügende, obwohl hypothetische Erklärung dieser merkwürdigen Tatsachen zu geben: vielleicht sind die Nukleoproteide in den Organzellen Träger einiger der Gewebsrezeptoren, die die Bakterienrezeptoren oder die haptophoren Gruppen von Toxinen oder Endotoxinen zu binden vermögen, und die es durch ihre Vermehrung und Abstoßung (nach der EHRLICHschen Seitenkettentheorie) zur Bildung der Antikörper bringen? In diesem Falle könnte man denken, daß diese Gewebsrezeptoren, die für die Bakterienrezeptoren im weitesten Sinne passen,

durch die vorausgegangene Immunisierung schon in die Phase der Neubildung eingetreten wären, eine Abstoßung ins Serum aber noch nicht in großer Menge stattgefunden hätte, diese Zellrezeptoren vielmehr noch in den Gewebsnukleoproteiden enthalten wären und vielleicht noch einen Bestandteil deren komplexer Moleküle darstellten. Diese Annahme, daß die Antikörper bildenden Gewebsrezeptoren entweder in den Nukleoproteiden enthalten oder wenigstens mit diesen in der Weise verbunden seien, daß sie bei der Zubereitung nach Wooldridge mitgerissen und mitpräzipitiert würden, bringt vielleicht die von Wigoura und von Galeotti (s. weiter unten im Kapitel über Milzbrandnukleoproteide) festgestellten Tatsachen unserem Verständnisse näher.

2. Nukleoproteid des Vibrio cholerae.

Was die toxischen Eigenschaften dieses Nukleoproteids anlangt, so sind diese besonders eingehend von Heller studiert worden; nach seinen Untersuchungen schwankt die Dosis letalis minima für Meerschweinchen zwischen 10 und 15 mg für je 100 g Körpergewicht. Die Virulenz der Kultur, aus der das Nukleoproteid dargestellt worden ist, hätte nach diesem Autor keine Bedeutung für die Toxizität der Nukleoproteids. Schmitz bestätigt diese Angaben. Menini hat histologisch die Veränderungen untersucht, die das Nukleoproteid in den Geweben hervorruft. Nach Schmitz soll die subkutane Anwendung des Choleranukleoproteids bei Tieren eine der augenfälligsten Erscheinungen der Cholerainfektion des Menschen hervorrufen, die Hypothermie. Kravkoff hat kürzlich das Choleranukleoproteid betreffs seiner toxischen Eigenschaften genauestens studiert; er sagt, daß der Symptomenkomplex, der bei mit Nukleoproteid behandelten Tieren vorkommt, durchaus demjenigen ähnlich ist, der durch lebende Vibrionenkulturen hervorgerufen wird. Die vergifteten Hunde zeigten in den Kravkoff'schen Versuchen Hypothermie, Cyanose, Dyspnoë, Durchfall, Erbrechen; auch war, wie bei Choleraleichen, frühzeitige Leichenstarre zu bemerken. Auch Cicconardi hat eine auffallende Uebereinstimmung zwischen klinischen Cholerasymptomen am Menschen und durch Choleranukleoproteid bei Versuchstieren hervorgerufenen Erscheinungen feststellen können. Nach Rondonis Untersuchungen ist das Choleranukleoproteid imstande, wenn es eine gewisse Zeitlang mit einem hochwertigen Choleraserum in Berührung geblieben ist, dessen Gehalt an Agglutininen und komplementbindenden Antikörpern zu vermindern; dabei soll es sich um eine spezifische Bindung der Antikörper durch im Nukleoproteide vorhandene Cholerarezeptoren handeln.

Die ersten Immunisierungsversuche mit Choleranukleoproteid machte Galeotti schon im Jahre 1896; später sind die immunisierenden Eigenschaften des Choleranukleoproteids weiter von Heller, Schmitz, Blell, Rondoni studiert worden. Danach stellt dasselbe einen ausgezeichneten Impfstoff im Tierversuche dar: nach Schmitz genügt eine einzige Einspritzung 24—48 Stunden vor der Infektion mit virulenten Vibrionen, um Meerschweinchen zu retten; die geeignetste Dosis beträgt 1—5 mg pro 100 g Körpergewicht. Heller empfiehlt, ganz kleine Dosen zu injizieren, die bei wiederholter Behandlung eine hohe, langdauernde Immunität verleihen. Hierzu ist zu bemerken, daß es sich bei diesen Erfolgen nicht etwa um eine einfache Resistenzerhöhung der Tiere durch das Nukleoproteid handelt, wie sie durch indifferente Stoffe (Bouillon, Kochsalzlösung) hervorgerufen wird; solcher unspezifischen Resistenz könnten höchstens einige Ergebnisse von Schmitz zugeschrieben werden, bei denen die

Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber der Infektion schon wenige Stunden nach der Vaccininjektion statt hatte. In den anderen Versuchen aber, sowohl von Schmitz, wie von Blell und von Heller, ist jeder Verdacht einer einfachen unspezifischen Resistenzsteigerung durchaus unbegründet. Wir haben es vielmehr bei den Immunisierungseffekten durch Choleranukleoproteid mit einer wahren Immunität zu tun, die mehrere Monate lang dauern kann (Heller), die eine typische Kurve in ihrer Entwickelung und Verlauf darbietet, und die durch verhältnismäßig kleine Dosen zustande kommen kann (am besten durch ganz kleine wiederholte Dosen). Nach de Bonis scheint die Möglichkeit einer Immunisierung per os gegeben. Die Bildung von im Serum nachweisbaren Antikörpern beweist in ganz sicherer Weise die antigenen Eigenschaften des Choleranukleoproteids: man weiß aus den Untersuchungen von Schmitz, Blell, Rondoni, daß dieser Stoff agglutinogene Fähigkeiten besitzt: Schon 0,1 g oder auch 0,05 g (Blell) können bei kräftigen Kaninchen eine mäßige Agglutininbildung hervorrufen; ganz bedeutend steigt der Wert der Sera aber bei fortschreitender Immunisierung (z. B. bei einem Kaninchen, dem 0,526 g Nukleoproteid während $2^1/_2$ Monaten injiziert worden waren, wies das Serum einen Titer von 1:5000 auf). Noch ausgesprochener scheint die Bildung von bakteriolytischen Immunkörpern zu sein, die Blell in seinen Seris sowohl durch bakterizide Plattenversuche wie durch den Pfeifferschen Versuch nachweisen konnte; in einem Falle hatte z. B. das Serum eines Kaninchens, dem nur einmal 0,1 g Nukleoproteid injiziert worden war, 7 Tage nach der Injektion einen bakteriziden Titer von 0,005; bei mehrmaliger Injektion konnte Blell Sera mit bakteriziden Titern von 0,0008 (im ganzen 0,53 Vaccin verabfolgt) und 0,009 (0,255 g Vaccin) bekommen. Auch Rondoni fand in den Seris von mit Choleranukleoproteiden behandelten Kaninchen deutliche bakteriolytische Eigenschaften, die die agglutinierenden übertrafen. Schmitz hat in wenigen auf das Vorhandensein komplementbindender Antikörper in den Seris gerichteten Versuchen positive Ergebnisse gehabt: als Antigen dienten dabei Vibrionenaufschwemmungen. Rondoni hat kürzlich das Erscheinen von Bordetschen Antikörpern bei fast sämtlichen mit Choleranukleoproteid geimpften Kaninchen nachgewiesen; nach seinen Untersuchungen scheint dabei kein Parallelismus zwischen bakteriolytischen und komplementbindenden Eigenschaften der Sera zu bestehen. Blell hat ferner nachgewiesen daß seine Immunsera ausgezeichnete schützende Fähigkeiten besaßen: wurden Meerschweinchen mit Serum injiziert (in Dosen von 0,001 bis 1,5 ccm, je nach dem festgestellten bakteriziden Fiter), so konnten die Tiere die nachfolgende Infektion mit der 15-fach tödlichen Dosis lebender Kultur vertragen. Erfolgte die Seruminjektion nach der Infektion, und enthielt das Peritonealexsudat zur Zeit der Injektion lebende Vibrionen, so gelang es dennoch, in gewissen Grenzen, schwer erkrankte Tiere am Leben zu erhalten. Das Serum mit Nukleoproteid vorbehandelter Tiere entfaltet also auch kurative Wirkungen.

Schurupow hat kürzlich aus den Choleravibrionen mittelst Kalilauge ein Endotoxin extrahiert: im Grunde dürfte dieses Endotoxin mit dem Lustig-Galeottischen Choleranukleoproteid identisch sein. Das Schurupowsche Gift tötet Meerschweinchen von 200 g Gewicht in Mengen von 0,2—0,3 ccm innerhalb 11—14 Stunden. Pferde, die Schurupow mit seinem Toxin intravenös behandelte, zeigten das Bild einer schweren Vergiftung, mit Hypothermie und Durchfall

als Anfangssymptomen und später folgendem Fieber, Albuminurie, Abmagerung; die Tiere erholten sich aber wieder und lieferten nach mehreren Einspritzungen Sera, die stark agglutinierend (bis 1 : 10000), nicht bakterizid, wenig präzipitierend wirkten, und ausgezeichnete heilende und schützende Wirkungen gegen das Toxin besaßen. Schurupow meint hiermit ein antiendotoxisches Serum hergestellt zu haben; dasselbe wurde auch in den russischen Choleraepidemien (1908—1909) mit Erfolg angewandt; die Sterbefälle bei den mit Serum behandelten Kranken sollen nur 29,9 Proz. betragen haben, während von den unbehandelten Kranken 42 Proz. starben. Klibanskaya hat kürzlich das Schurupowsche Serum bei cholerakranken Kindern in Anwendung gebracht; er berichtet über ausgezeichnete Wirkung desselben, jedoch nur unter der Bedingung, daß es intravenös und zusammen mit physiologischer NaCl-Lösung appliziert wird.

3. Nukleoproteid des Milzbrandbacillus.

Tiberti hat aus dem Milzbrandbacillus ein mit immunisierenden Eigenschaften ausgestattetes Nukleoproteid dargestellt. Dieser Forscher mußte aber die Herstellungsmethodik ein wenig modifizieren, um dem Mißstand vorzubeugen, ein sporenhaltiges Präparat zu bekommen, und um eine möglichst vollständige Auflösung der verhältnismäßig großen, sehr widerstandskräftigen Bakterienzellen zu verursachen.

Die Bacillen wurden bei 42° gezüchtet, um die Sporenbildung zu verhindern (in anderen Versuchen zu demselben Zwecke bei 20°); die Kalilauge wurde in höherer Konzentration (3—4 Proz.) angewandt und ihre Einwirkung mehrere Tage protrahiert; manchmal wurde sogar die Kulturmasse mit Glaspulver zerrieben, um die Bacillen noch besser zu zertrümmern. Dann wurde, wie gewöhnlich, abfiltriert und das Nukleoproteid mit Essigsäure gefällt.

Das gewonnene Nukleoproteid wirkte in Versuchen von Tiberti sehr gut bei Kaninchen und Hammeln bei aktiver Immunisierung: die Tiere vertrugen die nachfolgende Infektion mit virulenten Milzbrandkulturen sehr gut. Galeotti, sowie Rossi konnten diese Ergebnisse von Tiberti vollständig bestätigen.

Die negativen Ergebnisse von Casagrandi und Vigorita bei Immunisierungsversuchen mit Milzbrandnukleoproteiden sind auf Unvollkommenheiten und Fehler bei der Zubereitung des Impfstoffes zurückzuführen.

Galeotti konnte auch nachweisen, daß das Blutserum mit Nukleoproteid vorbehandelter Tiere den Versuchstieren eine passive Immunität zu verleihen imstande ist. Außerdem haben die Untersuchungen von Galeotti gezeigt, daß man auch aus den Organen vaccinierter Tiere Nukleoproteide darstellen kann, die gleichfalls bei mit solchen behandelten Versuchstieren einen gewissen Grad von Immunität zu verleihen imstande sind, ähnlich wie es bei den Pestimmunisierungen Wigouras der Fall war. Die Gewebsnukleoproteide der Immuntiere haben aber nicht die gleiche Wirksamkeit wie das Blutserum, sondern eine etwas schwächere; die Tatsache steht aber fest, daß Organnukleoproteide (besonders die Nieren- und einige Muskelproteinstoffe) immunisierter Tiere wirksame Immunstoffe enthalten und eine passive Immunität zu verleihen imstande sind.

4. Nukleoproteid des Micrococcus (Bacillus) melitensis.

Savagnone hat die histologischen Veränderungen studiert, die als Folge der Behandlung mit Melitensisnukleoproteid in den verschiedenen Geweben vorkommen. Sie bestehen hauptsächlich in nekrobiotischen

Erscheinungen des Zellkernes und des Protoplasmas, außerdem in schweren Gefäßwandläsionen, die die bei Maltafieber typischen Blutungen und Kreislaufstörungen erklären.

Trambusti und Donzello haben Ziegen mit Melitensisnukleoproteid behandelt und ein wirksames Serum erhalten, das mit virulenten Melitensiskulturen injizierte und schon schwer erkrankte Kaninchen und Affen zu retten imstande war. Auch am Krankenbette haben Trambusti und Donzello, Guecco, Morpurgo (in Tunisi) kurative Serumimpfungen mit gutem Erfolge bei akuten Fällen vorgenommen. Aus mit Nukleoproteid des B. m. stark immunisierten Pferden gewann kürzlich Kolle in Bern ein Serum, welches in einzelnen bakteriologisch und durch die Agglutinationsprobe festgestellten Krankheitsfällen in Italien nach Missirolis mit ausgezeichnetem Erfolge angewendet worden ist. Es bestehen also begründete Aussichten, eine Serumtherapie des Maltafiebers mit Nukleoproteidseris einführen zu können; allerdings fehlt es bis jetzt an einer ausgedehnten Erfahrung in der Therapie des Menschen.

5. Nukleoproteid des Gonococcus.

Vannod hat aus Gonokokken ein wirksames Nukleoproteid dargestellt. Die Gonokokken wurden zunächst auf Lipschützschem Nährboden (Eiereiweiß und Agar) oder auf Agar mit Ascitesflüssigkeit gezüchtet; nach 4—5 Tagen bei 37° wurden die Kulturen abgekratzt und in 1-proz. Kalilauge gelöst. Dies war in 2 Stunden geschehen; das Nukleoproteid konnte dann wie gewöhnlich präzipitiert werden. Durch Impfung von Kaninchen mit steigenden Mengen dieses Nukleoproteids wurde ein Serum gewonnen, das reichliche Gonokokkenagglutinine und spezifische Ambozeptoren besaß. Dieses Gonokokkenserum agglutinierte Staphylo- und Streptokokken nicht, wohl aber kräftig Meningokokken (starke Gruppenagglutination); bakteriolytische Ambozeptoren für Meningokokken waren aber in diesem Serum nicht vorhanden.

Grapiolo hat das Gonokokkennukleoproteid vor kurzem therapeutisch beim Menschen mit angeblich gutem Erfolge angewendet: besonders bei den Fällen von blenorrhagischem Gelenkrheumatismus schien die Impfung mit Nukleoproteid eine ausgesprochene Heilwirkung auszuüben imstande zu sein.

6. Nukleoproteid des Bacillus vom Mytilus edulis (Lustig-Zardo).

Lustig und Zardo konnten aus diesem Miesmuschel einen Bacillus isolieren, der der Erreger einiger schwerer Fälle alimentärer Toxinfektionen zu sein schien; Zardo stellte dann aus dem Bacillus ein Nukleoproteid dar, das sehr toxisch war und bei Versuchstieren Symptome erzeugte, welche denen ähnlich waren, die die erkrankten Personen darboten.

7. Nukleoproteid aus dem Bacillus pyocyaneus.

Menini hat aus dem Bacillus pyocyaneus ein Nukleoproteid isoliert: 5 mg dieser Substanz konnten in 24 Stunden ein 200 g schweres Meerschweinchen töten. Die Toxizität dieses Nukleoproteids schien also größer als diejenige vom Choleranukleoproteid zu sein. Injektion in Nieren, Hoden, Leber von Kaninchen und Meerschwein-

chen ergab schwere entzündliche und nekrotische Veränderungen. Immunisierungsversuche liegen nicht vor.

8. Nukleoproteid des Bacillus der Büffelseuche (Barbone).

De Bonis hat das Nukleoproteid aus dem Erreger der Büffelseuche (barbone) dargestellt; damit behandelte Kaninchen konnten so hoch immunisiert werden, daß sie eine 5—10-fach tödliche Dosis des lebenden und virulenten Bacillus gut vertrugen. Die anfängliche Immunität konnte durch nachfolgende Injektion virulenter Kulturen höher getrieben werden, so daß sogar 100000-fach tödliche Dosen vertragen werden konnten.

9. Nukleoproteide aus anderen Bakterien.

Aus anderen Bakterienarten sind Nukleoproteide extrahiert worden, aber bis jetzt noch nicht näher untersucht.

Del Conte stellte die Nukleoproteide des Typhusbacillus dar (s. Herstellungsmethodik), Bendix konnte aus Tuberkelbacillen ein Nukleoproteid gewinnen, das, wie die meisten Pflanzen- und Tiernukleoproteide, eine Kohlenhydratgruppe (Pentose) enthielt. Auch aus dem Shiga-Kruseschen Ruhrbacillus kann man nach di Donna ein Nukleoproteid erhalten, welches immunisierende Eigenschaften für die Kaninchen besitzt.

10. Nukleoproteid der Blastomyceten.

Schon Franchetti hat einige Versuche über Blastomycetennukleoproteide angestellt; aber erst Galeotti und Pentimalli konnten bei Ratten Gewebswucherungen durch aus Blastomyceten extrahierte Nukleoproteide (ebenso wie durch Autolysate derselben Mikroorganismen) hervorrufen: die Frage aber, ob diese Gewebswucherungen die Bedeutung wahrer Geschwülste besitzen, möge vorläufig offen bleiben.

Hiermit haben wir die bisherigen Erfahrungen über dieses interessante Kapitel der Bakterienbiochemie und Immunität dargelegt. Diese Erfahrungen kann man dahin resumieren: daß die Nukleoproteide wichtige, chemisch definierte Bestandteile der Bakterienzellen und Träger antigener Funktionen sind.

Ferner darf man vielleicht sagen, daß in den Nukleoproteiden spezifische Bakterienrezeptoren enthalten sind, und daß endotoxische Komponenten in Verbindung mit diesen Stoffen der Bakterienleiber stehen, die bei der Immunisierung eine Rolle spielen. — Die Immunitätsreaktionen, die durch die Bakteriennukleoproteide ausgelöst werden, sind größtenteils denjenigen gleich, die durch Vollbakterien hervorgerufen werden; bei der Schutzimpfung gegen einige Infektionskrankheiten kann die Behandlung mit bakteriellen Nukleoproteiden als relativ einfache und unschädliche, sichere, streng wissenschaftliche Methode bezeichnet werden, die zweifelsohne schon gute Ergebnisse, sowohl bei Pest- wie bei Cholerabekämpfung, gezeitigt hat.

Literatur.

Bang, Ueber Nukleoproteide und Nukleinsäure. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 37.
Bendix, Zur Chemie der Bakterien. Deutsche med. Wochenschr., **1901**, Nr. 2.
Blell, Experimentelles über Immunisierung mit Choleranukl. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionsk., Bd. 55, **1906**.
Buchner, Ueber pyogene Stoffe in der Bakterienzelle. Berl. klin. Wochenschr., **1890**, Nr. 30.
Carrara, Siero precipitante specifico, ottenuto mediante iniezioni di Nukleoproteide. Rivista critica di Clinica medica, Vol. 3, 37.
Choksy, Report on bubonic plague cases treated at the Arthur Road Hospital. Bombay **1897**.
— Report on the working of the Municipal Hospital for infectious disease at Arthur Road . . . Bombay **1910**.
Choksy, Some observations on plague and its treatment with Lustigs Serum. Bombay, med. a. phys. Society, Sept. **1900**.
— The treatment of plague with Lustigs Serum. Bombay **1903**.
— Papers on plague. The Times Press, Bombay **1909**.
De Bonis, Immunizzazione dei conigli contro il barbone dei bufali. Giornale internazionale delle scienze mediche, **1909**.
De Bonis e Pietroforte, Ueber die Wirkung der toxischen Produkte der Pestbacillen auf die Atmung. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 48, Heft 5, **1908**.
Del Conte, Azione dei prodotti tossici bacterici sulla cicatrizzazione delle ferite. Napoli, Jovene, **1907**.
Dessy, Intorno alla preparazione del vaccino e del siero antipestoso con il metodo Lustig. Galeotti. Morgagni **1901**, Nr. 9.
Di Donna, Untersuchungen über die bac. Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 46, H. 8, **1908**.
Federici, Sull' influenza che esercita la sostanza tossica estratta dai bacilli della peste sugli elementi cellulari. Sperimentale, **1898**, fasc. 4.
Franchetti, Sul potere agglutinante del siero degli animali immunizzati col nucleoproteide del bacillo della peste. Sperimentale, **1908**, fasc. 6.
— Eziologia dei tumori maligni. Sperimentale, **1910**.
Galeotti, Ricerche sulla immunizzazione delle cavie contro la peritonite colerica. Sperimentale, **1896**, fasc. 2.
— Beitrag zur Kenntnis der bakteriellen Nukleop. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 25, Heft 1—2, **1898**.
— Recherches sur la peste bubonique. Arch. d. Sc. biologique, Vol. 7, Nr. 31, **1897**.
— Il laboratorio municipale di Bombay per la preparazione del siero contro la peste. Rivista d'Igiene e Sanità publica, **1899**, Nr. 7.
— Sulle inoculazioni preventive contro la peste bubbonica. Sperimentale, **1899**, fasc. 3.
— Azione dei nucleoproteidi sulle cellule e sui tessuti. Sperimentale, **1900**, fasc. 5.
— Sul potere vaccinante dei nucleoproteidi degli organi degli animali immunizzati. Morgagni **1903**, Nr. 3.
Galeotti u. Malenchini, Experimentelle Untersuchung bei Affen über Schutzimpfung und Serumtherapie gegen die Beulenpest. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 22, Heft 18—19, **1897**.
— Pentimalli, Von pathogenen Hefen erzeugte Neubildungen. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 56, Heft 3—4, **1910**.
— Polverini, Sui primi 175 casi di peste bubbonica ecc. Public. del R. Istituto di Studi Super. pratici e di perfez. in Firenze, **1898**.
— Sui disturbi dell' apparato circolatorio nei malati di peste bubbonica. Settimana medica dello sperimentale, Vol. 52, Nr. 33, **1898**.
Gamaleya, Les poisons bacteriens. Paris **1892**.
Grapiolo, La nucleoproteina gonococcica en algunas complicaciones de la blenorragia. Argentina medica **1910**.
Guerrini, Di un siero emolitico ed emotossico ottenuto per iniezioni di nucleoproteide. Rivista critica di Clinica medica, **1903**, Nr. 36.
Hammerschlag, Bakteriologisch-chemische Untersuchungen über Tuberkelbacillen. Centralbl. für innere Medizin, **1891**, Nr. 1.
Heller, Versuche zur Schutzimpfung gegen Cholera mit Choleranukleoproteid. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 39, **1905**.

Herlitzka & Borrino, Ricerche sull azione chimico-fisiologica dei nucleoproteidi e dei nucleoistoni. Giornale della R. Accademia di medicina di Torino, 13 guigno **1902**.
— Ricerche sull' azione biochimica, ecc. Sperimentale **1902**, fasc. 5—6.

Jatta & Maggiora, Vaccinazione e Sieroprofilassi nella infezione pestosa. Roma **1904**.
— — Weitere Untersuchungen über die Anwendung der Serumvaccination. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionsk., Bd. 56, Heft 2, **1906**.

Jennings, Papers a statistics relating to the experiments made in Bombay with Prof. Lustigs curative plague Serum. Bombay **1901**.

Klibanskaya (in russischer Sprache). Russky Wratsch, **1910**, Nr. 1.

Kravkoff, (In russischer Sprache). Russky Vratsch, **1909**, 525. S. auch: Journa de Physiol. et de Pathol. générale, Vol. 11.

Lustig, Risultati delle ricerche fatte in India sugli animali e sull' uomo. Publicaz. del R. Istituto di Studi Superiori pratici e di perfezionamento di Firenze. **1897**.
— Risultati delle ricerche fatte in India sulla vaccinazione preventiva contro la peste bubonica e sulla sieroterapia. Rendic. della R. Accademia dei Lincei, Vol. 6, Serie 5, fasc. 8, **1897**.
— Alcuni appunti sull' uso del siero contro la peste bubbonica in India. Rivista d'Igiene e Sanità publica, **1899**, Nr. 3.
— Preventive inoculations against plague. Lancet, Dec. 15, **1900**.
— Intorno alle vaccinazioni preventive contro la peste bubbonica. Clinica moderna, Nr. 49, **1901**.
— Eziologia dei tumori maligni. Sperimentale, **1910**.

Lustig & Galeotti, Ricerche sulla vaccinazione degli animali contro la peste bubbonica. Giornale della R. Accademia di medicina di Torino, **1897**, fasc. 3—4.
— — Sulla possibile trasmissione par eredità o per allattamento dell'immunità acquisita verso la peste bubbonica. Rendic. della R. Accademia dei Lincei, Vol. 6, Serie 5, fasc. 8, **1897**.
— — Ulteriori ricerche sull' immunità degli animali contro la peste. Giornale della R. Accad. medica di Torino, **1897**.
— — Schutzimpfung gegen Beulenpest. Deutsche med. Wochenschr., **1897**, Nr. 19.
— — Intorno all' azione del nucleoproteide estratto dai bacilli della peste sul sistema circolatorio. Sperimentale, **1898**, fasc. 1.
— — Note e statistiche sul trattamento profilattico e curativo della peste bubbonica in India. Sperimentale, **1900**, fasc. 5.
— — The prophylactic and curative treatment of plague. British med. Jour., Jan. 26, **1901**.
— — I nucleoproteidi bacterici. Sperimentale, **1909**, fasc. 5. Pathologica **1912**.

Mayr, A paper on Prof. Lustigs curative plague Serum. Bombay **1900**.
— Ueber die bisherige Anwendung des Lustigschen Pestserums in Bombay. Wien. med. Blätter, **1899**, Nr. 48—50.

Menini, Intorno all' azione flogistica dei prodotti bacterici esogeni ed endogeni nei tessuti. Sperimentale, **1909**, fasc. 3.

Missiroli, Rivista critica di clinica medica, T. 12, Nr. 49, **1912**.

Nencki, Berl. chem. Berichte, Jahrg. **1884**, 2605.

Nishimura, Arch. f. Hyg., Bd. 11.

Polverini, Serumtherapie gegen Beulenpest. Münch. med. Wochenschr., **1903**, Nr. 15.
— Report on 475 cases of plague treated in Bombay with Lustigs Serum. Bombay **1899**.

Rondoni, Ricerche sull' immunità anticolerica con speciale riguardo all' immunizzazione mediante il nucleoproteide colerico secondo Lustig-Galeotti. Sperimentale, **1910**, fasc. 5.

Rossi, Contributo sperimentale allo studio del potere immunizzante del nucleoproteide del bacillo carbonchioso. Gazzetta internaz. di medicina, **1904**, Nr. 13.

Rowland Sydney, First report on investigations into plague vaccines. Journ. of Hyg., Vol. 3, nov. **1910**.

Savagnone, Alterazioni istologiche degli organi del coniglio per azione del nucleoproteide del Melitensis. Atti della Società italiana di Patologia, 5. Riunione, **1908**.

Schmitz, Untersuchungen über das nach Lustigscher Methode bereitete Choleravaccin. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionsk., Bd. 52, **1905**.

Schurupow, Zur Frage der Gewinnung eines Heilserums gegen die Cholera. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 69, 623, **1909**.

SCHURUPOW, Sur la question de l'endotoxine et de l'antiendotoxine cholérique (in russischer Sprache). Russky Wratsch, **1909**, 597. S. auch: Journal de Phys. et de Pathol. génér., Vol. 11, Nr. 4, 731.
SIGNORELLI, Agglutinationsversuche mit Bacillen der Lungenpest. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 60, H. 3—4. **1911**.
STROPENI, Tesi di laurea Pavia, **1911**.
TAVEL, KRUMBEIN & GLÜCKSMANN, Ueber Pestschutzmaßregeln. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionsk., Bd. 40, **1902**.
TIBERTI, Ueber die immunisierende Wirkung des aus dem Milzbrandbacillus extrahierten Nukleoproteids. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 36, **1904**.
— Intorno al potere immunizzante del nucleoproteide estratto dal bacillo del carbonchio ematico. Sperimentale, **1905**, fasc. 5.
TRAMBUSTI & DONZELLO, Tentativi di sieroterapia nella setticemia del Bruce. Atti della Societa ital. di Patol., 5ª riunione, **1908**.
— — Primi risultati positivi di sieroterapia contro la febbre mediterranea nell' uomo. Biochimica e terapia sperimentale, Anno 1, fasc. 6.
VANNOD, Ueber Agglutinine und spezifische Immunkörper im Gonokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, 1984.
— Contributions à l'étude du gonocoque. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 44, Heft 1—2, **1907**.
WIGOURA, zitiert bei GALEOTTI.
WILKINS, A short history of Lustigs Serum as used in Bombay. Bombay **1901**.
ZARDO, Di un microorganismo isolato dal Mytilus edulis. Sperimentale **1901**.

XVII.

Die tierischen Gifte und ihre antitoxische Serumtherapie.

Von

Prof. **A. Calmette,**

Lille.

Mit 3 Figuren und 1 Kurve im Text.

Die tierischen Gifte sind Drüsengifte, die von zahlreichen Tierarten abgesondert werden und ihnen im allgemeinen als Angriffswaffe oder als Verteidigungsmittel, bisweilen aber auch als Verdauungsferment dienen. —

Physiologisch am besten bekannt sind die Schlangengifte, und unter ihnen gilt als das giftigste Produkt dasjenige der Naja tripudians oder Cobra di Capello, einer Schlangenart, die in Südasien und in Niederländisch-Indien sehr verbreitet ist.

Die Zoologen teilen die Giftschlangen in zwei Hauptgruppen ein: die Colubriden und die Viperiden, die sich voneinander durch gewisse anatomische Eigentümlichkeiten, hauptsächlich aber durch den Bau der Giftzähne unterscheiden. Die Najas oder Cobras, von welchen zahlreiche Species bekannt sind, gehören zu der Familie der Colubriden. Die europäischen Vipern (Vipera berus, V. apsis, V. latastii, V. ammodytes) sind Viperiden, ebenso die Mehrzahl der amerikanischen Giftschlangen, wie Crotalus, Lachesis, Ancistrodon[1].

Die Giftdrüsen der Schlangen entsprechen den Parotiden der höhern Tiere. Ihr Ausführungsgang läuft dem äußern Rande des Oberkiefers entlang und mündet beiderseits an der Basis eines Giftzahnes oder Hakens. Diese sehr spitzen und von hinten nach vorn gekrümmten Giftzähne sind bei einigen Schlangenarten (Viperiden) von einem Kanal durchbohrt, der von der Basis des Zahnes bis in die Nähe seiner Spitze sich erstreckt; andere Arten zeigen an Stelle einer solchen Röhre eine tiefe Furche, die zur Fortleitung des Giftes dient (Colubriden). Man kann das Schlangengift dadurch gewinnen, daß man entweder dem lebenden Tier ein Uhrglas zwischen die Kiefer bringt und seine beiden Giftdüsen mit den Fingern ausdrückt oder auch in der Weise, daß am frisch getöteten Tier die Giftdrüsen bloßgelegt und ihr Sekret ausgepreßt wird.

Das frische Schlangengift stellt eine gelbe, opaleszierende, sirupartige Flüssigkeit dar.

Im Vakuum rasch getrocknet, erstarrt das Sekret zu durchscheinenden, krustigen Blättchen, welche wie getrocknetes Hühnereiweiß aus-

sehen. In diesem Zustande kann die Substanz, wenn sie vor Zutritt von Luft und Licht geschützt ist, ihre giftigen Eigenschaften unbegrenzt lange behalten.

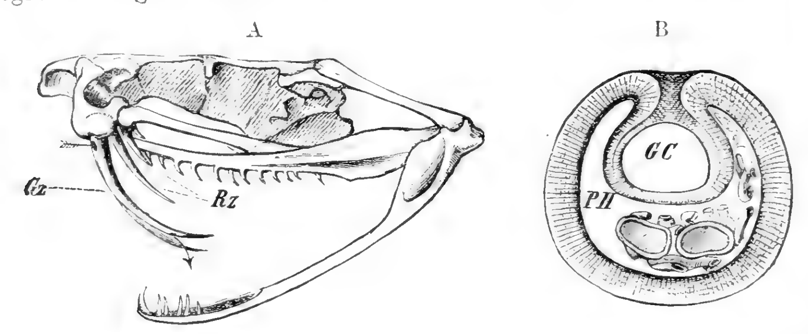


Fig. 1. A Schädel von Crotalus von links (nach R. Wiedersheim). *Gz* Giftzahn *Rc* Reservezahn. B Querschnitte durch den Giftzahn von Vipera Ammodytes (nach Fr. Leydig). *B* Rinne, *C* Vorderende, *PH* Pulpahöhle, *GC* Giftkanal.

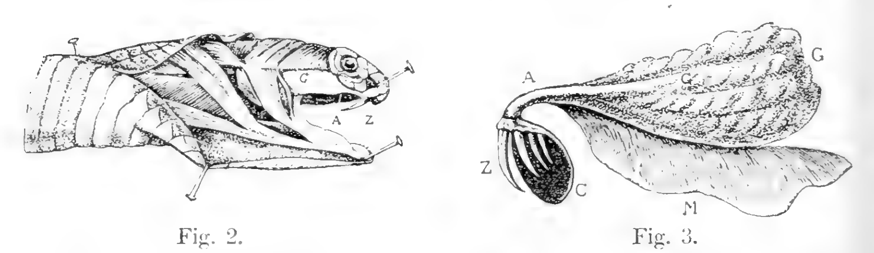


Fig. 2. Fig. 3.

Fig. 2. Kopf von Naja tripudians (nach Fayrer-Calmette). *G* Giftdrüse, *A* Ausführungsgang, *Z* Giftzahn.

Fig. 3. Giftapparat von Naja tripudians. Nat. Größe. (Nach Fayrer-Calmette.) *G* Giftdrüse, *A* Ausführungsgang, *Z* Giftzahn, *C* muköse Kapsel mit den Ersatzzähnen, *M* fibro-muskulöse Kapsel der Giftdrüse.

Bei der Untersuchung wird das trockene Gift in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Man bereitet sich alsdann Lösungen von einem bekannten Titre, z. B. 1 $^0/_0$ oder 1 $^0/_{00}$, deren Giftigkeit für die verschiedenen Tierarten leicht festzustellen ist.

Die chemische Zusammensetzung der Schlangengifte ist noch sehr wenig bekannt. Man weiß nur, daß es in absolutem Alkohol fällbare, jedoch in 50-proz. Alkohol lösliche Proteinsubstanzen sind, die auch von der Mehrzahl derjenigen Reagentien gefällt werden, welche die albuminoiden Körper ausfällen. Gegen die Hitze sind diese Gifte, je nach ihrer Herkunft, verschieden resistent; das Gift der Colubriden erweist sich als das wärmebeständigere, das Gift der Viperiden hingegen besitzt die geringste Resistenz.

Viele chemische Körper üben eine zerstörende Wirkung auf die Schlangengifte aus, so besonders das Chlor und die alkalischen Hypochloride, das Goldchlorür, das übermangansaure Kali, die Chlorsäure, das Brom, das Jodtrichlorür (Calmette [2]).

Die Lösungen der Schlangengifte verlieren allmählich ihre Wirksamkeit unter dem Einflusse des Lichtes; rascher tritt diese Ver-

änderung ein durch Radiumemanation (PHISALIX) und durch diejenigen Eiweißstoffe, welche, wie das Eosin und das Erythrosin (H. NOGUCHI[3]) photodynamische Wirkungen ausüben.

Die durch Eindringen des Schlangengiftes in den Organismus der Warmblüter hervorgerufenen Wirkungen unterscheiden sich voneinander je nach der Species der Schlange, von welcher die Bißwunde herrührt, nach der Menge des eingedrungenen Giftes, nach dem Sitz der Bißwunde und nach der Art des gebissenen Tieres.

Die Wirkung der Schlangengifte äußert sich in zweifacher Weise, als eine rein örtliche, die nur die Stelle des Bisses und seine Umgebung betrifft, und als eine allgemeine, welche Veränderungen im Gebiete des Zirkulations- und des Nervensystems bedingt.

Im allgemeinen kann festgestellt werden, daß die Gifte der Colubriden hauptsächlich die nervösen Zentren beeinflussen, sie wirken also im wesentlichen neurotoxisch; hingegen wirken die Gifte der Viperiden hauptsächlich auf das Blut und auf das der Bißstelle benachbarte Gewebe und führen zu Hämorrhagien und zu Erscheinungen örtlicher Nekrose. Die meisten dieser Viperidengifte enthalten auch Neurotoxin.

Im folgenden werde ich mich hauptsächlich mit dem Gift der Cobra beschäftigen, das in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher wichtiger Untersuchungen gewesen ist.*).

I.

Die physiologische Wirkung der Schlangengifte.

Geht man bei den Versuchen von einer im trockenen Zustande erhaltenen und gewogenen Menge Schlangengiftes aus, so ist es leicht, die tödliche Dosis für jede Tierart zu finden. Die tödlichen Minimaldosen des Cobragiftes sind im Mittel folgende:

Für den Hund	0,0008 mg	p. kg
„ das Kaninchen	0,0005 „	„ „
„ das Meerschweinchen	0,0004 „	„ „
„ die Ratte	0,0001 „	p. 150 g
„ die Maus	0,00005 „	p. 25 g
„ den Frosch	0,0003 „	p. 30 g

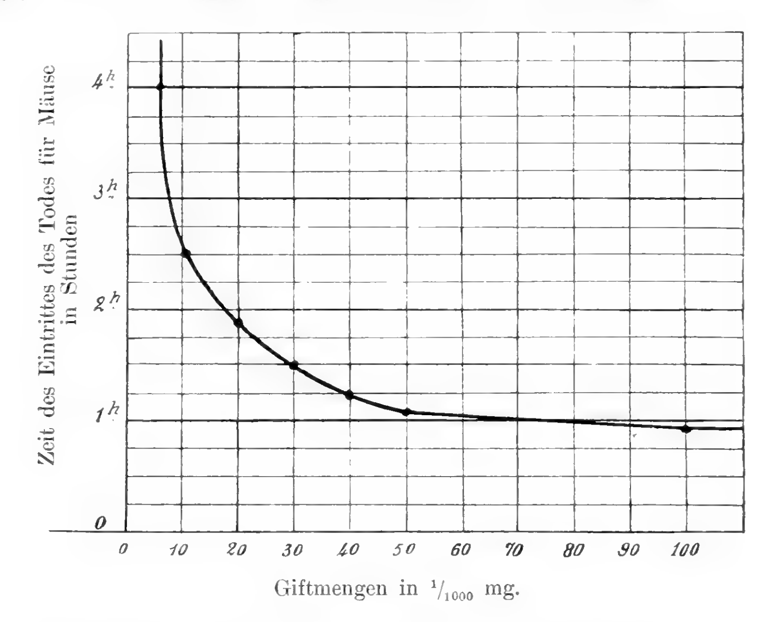
Ein Meerschweinchen von 500 g wird im allgemeinen durch 0,0001 mg Gift in 1—2 Stunden getötet. Eine Maus von 20—25 g erliegt einer Dosis von 0,000005 mg in 4 Stunden. Die intravenöse Injektion von 0,002 mg Gift tötet ein Kaninchen von 2 kg in 20 Minuten.

Die Empfindlichkeit des Hundes, des Kaninchens, des Meerschweinchens, der Ratte, der Maus und des Frosches gegenüber einem und demselben Schlangengifte steht also in keinem proportionalen Verhältnis zum Körpergewicht dieser Tiere.

Bei gleichem Körpergewicht sind die genannten Tierarten mehr oder weniger resistent gegen das Gift. Benutzt man bei diesen Versuchen größere Tiere, wie z. B. Affen, Schweine, Esel, Pferde, so zeigt sich, daß der Affe leichter vergiftet wird als der Hund, daß

*) Einzelheiten finden sich in der Arbeit: Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse par le Dr. A. CALMETTE, Paris, MASSON éditeur, 1907.

der Esel äußerst empfänglich ist (0,01 mg genügen, um den Tod herbeizuführen), während das Pferd eine geringere Empfänglichkeit besitzt und das Schwein am resistentesten sich erweist.



Giftmengen in $^{1}/_{1000}$ mg.

Th. Madsen und Noguchi[4] haben gezeigt, daß, wenn man die Beziehungen festzustellen sucht, die zwischen der Menge und der Wirkung des Giftes stattfinden, sich ergibt, daß die Frist vom Augenblicke der Einverleibung des Giftes bis zum Eintritte des Todes sich durch Steigerung der Giftdosis nur bis zu einem gewissen Punkte verkürzen läßt. Bei Einverleibung von 0,0005 mg Cobragift beträgt diese Frist für das Meerschweinchen 3 Stunden und 75 Sekunden; über diesen Betrag hinaus bewirkt eine Steigerung der Dosis nur eine verhältnismäßig geringe Beschleunigung des Eintrittes des Todes. Es herrscht also keine strenge Proportionalität zwischen der einverleibten Giftmenge und der Zeit, welche bis zum Tode verstreicht.

Als Beispiel möge vorstehende Kurve dienen, welche die zeitlichen Schwankungen des Eintrittes des Todes bei der Maus bei Darreichung verschieden großer Giftmengen darstellt. Die verzeichneten Ergebnisse sind Mittel aus vier Bestimmungen (Calmette und Massol[5]).

Bei den Säugetieren äußert sich die Vergiftung mit dem Gifte der Cobra und der übrigen Colubriden zunächst in einem Zustande von Abgeschlagenheit und Somnolenz. Dann stellt sich Uebelkeit ein. Erbrechen und schließlich Asphyxie, welche durch Lähmung der Vaguskerne bedingt ist. Das Herz fährt fort noch einige Zeit zu schlagen, nachdem die Atmung aufgehört hat, und steht dann in Diastole still.

Während der letzten Augenblicke des Lebens bleiben die Pupillenreflexe bestehen; das Tier scheint Schmerzempfindlichkeit und Hörfähigkeit vollkommen bewahrt zu haben. Die elektrische Erregbarkeit

der Gesichtsmuskeln ist erhalten, dagegen verschwindet diejenige des Rumpfes und der Extremitäten beinahe gänzlich.

Bei der Autopsie findet man etwas hämorrhagisches Oedem an der Impfstelle, Hyperämie aller Eingeweide, hauptsächlich der Leber und der Milz. Die serösen Häute, besonders die Hirnhäute, das Endocard, das Brustfell und das Bauchfell zeigen Ekchymosen; die Lungen sind von kleinen Infarkten durchsetzt, die um so zahlreicher sind, je langsamer die Vergiftung verlaufen ist. Das Blut bleibt flüssig und lackfarben.

Bei den Giften der Viperiden sind die hämorrhagischen Erscheinungen schärfer ausgeprägt. Das Blut gerinnt zunächst im gesamten Gefäßsystem, um nach 6—7 Stunden wieder flüssig zu werden; es erscheint dann lackfarben, wie bei der Vergiftung durch Cobragift.

Die Vögel, die Batrachier, die Fische und viele Wirbellose, wie die Blutegel, die Krebse, die gastropoden Mollusken werden durch das Schlangengift getötet. Die Natter und die nichtgiftigen Schlangen vertragen im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht ziemlich hohe Dosen Schlangengift, besitzen jedoch keine wirkliche Immunität. Nur die giftigen Schlangen sind selbst für enorme Mengen ihres eignen Giftes unempfänglich, können aber durch das Gift einer anderen Species vergiftet werden.

Wirkung des Schlangengiftes auf das Blut.

Neben dem Neurotoxin, welches das echte Toxin des Schlangengiftes darstellt, enthält dieses noch andere Substanzen, von welchen einige auf die Plasmase bzw. das Fibrinferment oder auf das Fibrin, andere, die auf die roten Blutkörperchen und solche, die auf die Leukocyten bzw. auf die Gefäßendothelien wirken.

Die Gifte der Viperiden haben alle eine mehr oder weniger ausgesprochene koagulierende Wirkung; bei einer Erwärmung auf 75° büßen sie diese Fähigkeit ein (Noc[6], G. Lamb[7]).

Die Gifte der Colubriden dagegen besitzen antikoagulierende Eigenschaften; ebenso verhält es sich mit einigen Giften der Crotaliden Nordamerikas (Ancistrodon). Diese antikoagulierende Wirkung, die sich gegenüber mit Citraten, Chloriden oder Oxalaten behandelten Plasmen sowohl in vivo wie in vitro geltend macht, erstreckt sich zunächst auf das Fibrinferment, um schließlich durch Proteolyse auf das Fibrin überzugreifen.

Erwärmung auf 70° vernichtet die antikoagulierende Fähigkeit, ohne jedoch dabei die Giftigkeit des Substrates zu verändern.

Das Studium der hämolytischen Eigenschaften der Schlangengifte bietet großes Interesse. Es sind darüber in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten erschienen (W. Stefens[8], Flexner und Noguchi[10], Calmette[11], Phisalix[12], Preston Kyes und Hans Sachs[13], Noc[14]).

Alle Schlangengifte wirken hämolytisch, jedoch sind die Dosen, bei welchen diese Wirkung zutage tritt, bei den verschiedenen Arten verschieden. In dieser Beziehung lassen sich ganz genaue vergleichende Werte feststellen, wie es Noc gezeigt hat, der bei seinen Versuchen rote Blutkörperchen benutzte, die wiederholt mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und zentrifugiert wurden.

Es empfiehlt sich, bei solchen Versuchen Blutkörperchen vom Pferd zu verwenden; die Blutkörperchen des Rindes, der Ziege, des Hammels und des Kaninchens sind weniger empfindlich, während diejenigen des Menschen, des Meerschweinchens und der Ratte der Hämolyse durch Schlangengift sich zugänglicher erweisen.

Bringt man gut gewaschene rote Blutkörperchen mit Schlangengift zusammen, so tritt keine Hämolyse ein; dieselbe findet erst statt, wenn dem Gemische eine kleine Menge, am besten durch Erwärmung inaktivierten normalen Pferdeserums beigefügt wird (Calmette) oder 0,5 ccm einer Lösung von 1 Teil Lecithin in 10000 Teilen physiologischer Kochsalzlösung (P. Kyes).

Das Schlangengift ist also nur dann imstande, rote Blutkörperchen aufzulösen, wenn es vermittels inaktivierten normalen Blutserums oder durch Zusatz von Lecithin aktiviert worden ist. Die Herstellung der Lecithinlösung geschieht in der Weise, daß man 1 g Lecithin in 100 g reinem Methylalkohol löst. Von dieser Lösung wird dann mittels physiologischer Kochsalzlösung in üblicher Weise eine Verdünnung von 1:10000 bereitet und dieselbe bei dem Versuch benutzt.

Wie wirkt nun hier das Serum oder das Lecithin? P. Kyes hat gezeigt, daß sowohl bei Verwendung der einen wie der anderen Substanz der Mechanismus des hämolytischen Prozesses der gleiche bleibt. Immer ist es das Lecithin, das den Effekt auslöst und dem auch das normale Serum, in welchem es frei enthalten ist, einzig seine Wirkung verdankt. Dieser Vorgang findet in der Weise statt, daß sich das Lecithin mit dem Schlangengift zu einem hämolysierenden Lecithid verbindet, ein Produkt, das hitzebeständiger ist als seine beiden Komponenten; erträgt es doch ohne Schaden eine mehrstündige Erwärmung auf 100°.

Schon früher wußte man, daß sich das Lecithin mit den verschiedenen Eiweißsubstanzen und Zuckerarten zu Lecithiden verbinden kann, und man begreift daher, daß es eine solche Verbindung auch mit den Proteinsubstanzen des Schlangengiftes eingeht. Es handelt sich dabei um eine wirkliche chemische Verbindung. Das Lecithin in Substanz oder das Lecithin, welches sich normalerweise in den aktivierenden Sera der Schlangengifte findet, scheint bei der Bindung die Rolle des Komplements zu spielen, während das Gift in diesem Falle den Ambozeptor darstellen würde.

Man darf sich jedoch diesen Vorgang nicht streng im Rahmen eines solchen Schemas vorstellen, denn das inaktivierte Serum und das Lecithin lassen sich keineswegs mit dem Komplement identifizieren, da der wesentliche Charakter des letzteren darin besteht, daß es thermolabil ist und bei 58°, ja sogar lediglich bei Zutritt von Luft und Licht während einiger Tage seine Wirksamkeit vollständig verliert. Man muß daher mit P. Kyes und Hans Sachs annehmen, daß in den roten Blutkörperchen selbst Stoffe vorhanden sind, welche die Rolle von Komplementen zu übernehmen vermögen (Endokomplemente), und daß sich das Schlangengift mit diesen Substanzen verbindet, wenn es durch die Gegenwart von Lecithin oder erhitztem Serum aktiviert worden ist. Das Serum wirkt dabei nur dank dem Umstande, daß es freies Lecithin enthält.

Alle Substanzen, welche Lecithin enthalten, wie die Galle, die erhitzte Milch, das Cephalin, vermögen die gleiche aktivierende Wir-

kung auszuüben, besitzen aber für sich keinerlei hämolytische Eigenschaften.

Dagegen scheint das Cholesterin antagonistische Wirkungen sowohl dem Lecithin wie dem normalen Serum gegenüber zu besitzen; es verhindert die Hämolyse in einem Gemisch von gewaschenen roten Blutkörperchen und Schlangengift, ohne jedoch imstande zu sein, die echten Alexine oder Komplemente irgendwie zu verändern.

Es bestehen übrigens keine Beziehungen zwischen den Lecithiden und dem Neurotoxin des Schlangengiftes. Die Verbindung Lecithin und Schlangengift wirkt hämolytisch, keineswegs aber neurotoxisch. Umgekehrt kann das Schlangengift jene Molekulargruppen, die mit dem Lecithin eine Verbindung eingehen können, verlieren und trotzdem noch neurotoxisch wirken. Das Lecithid ist unlöslich in Aether und Aceton, löslich in Chloroform, Alkohol, Toluol und Wasser. Seine Eigenschaften sind also von denjenigen seiner Komponenten vollständig verschieden. Aus seinen wässerigen Lösungen schlägt sich das Lecithid langsam nieder, ohne dabei sein hämolytisches Vermögen einzubüßen; es gibt keine Biuretreaktion, löst in gleicher Weise die roten Blutkörperchen aller Tiergattungen, und wie beim Schlangengift wird auch seine Wirkung durch die Anwesenheit von Cholesterin aufgehoben.

P. Kyes ist es gelungen, aus allen hämolytisch wirkenden Schlangengiften, die er untersucht hat, Lecithide zu gewinnen. So hat er Lecithide dargestellt aus dem Gifte von Lachesis lanceolatus, Naja haje, Bungarus, Lachesis flavoviridis (japan. riukianus) und von Crotalus. Die lecithinophile Gruppe findet sich also wahrscheinlich in allen Schlangengiften, wie verschieden sie sich sonst in ihren anderen Eigenschaften verhalten mögen.

Neuerdings hat Ivar Bang zeigen können, daß das Lecithin des Cobragiftes keine Verbindung sei im Sinne von Kyes und daß die Hypothese von Manwaring, nach welcher das Cobragift eine Lecithinase enthalten würde, die die Eigenschaft hätte, von dem inaktiven Lecithin ein Molekül Fettsäure abzuspalten, wodurch das Lecithin in ein aktives Lecithiv übergeführt werde, falsch ist. Nach Ivar Bang hängt die Menge des gebildeten Hämolysins nicht von der Dauer der Reaktion der Komponenten ab, was gegen eine fermentative Wirkung spricht, und andererseits ist das ganz reine Lecithin des Eigelbes gegenüber dem Cobragift unwirksam, so daß die aktivierende Wirkung durch die Verunreinigungen veranlaßt würden.

Das Hämolysin und das Neurotoxin wären demnach zwei identische Körper.

Ivar Bang hat weiterhin gezeigt, daß das Blut bei Zusatz von Rohrzucker das Cobrahämolysin bindet, und daß hierauf vermittels einer Salzlösung das Lysin von den roten Blutkörperchen getrennt werden kann. Ein ähnliches findet statt bei Anwesenheit von Lecithin. Das Lecithin bindet das Hämolysin durch Adsorptionswirkung und dank seiner Affinität zu den roten Blutkörperchen wird es an dieselben fixiert. Eine genügende Menge Salze kann diese Wirkung verhindern. Das Lecithin ist infolgedessen das Vehikel der toxischen Substanz. In gleicher Weise kann sich auch Traubenzucker mit dem Lecithin verbinden.

H. Sachs hat die Arbeit von Ivar Bang einer Kritik unterzogen. Nach seiner Ansicht stellt das Produkt der Reaktion des Giftes mit dem Lecithin ein wirkliches Lecithinderivat dar, welches kein Gift mehr enthält. Wenn man Gift und Lecithin in bestimmten Mengen mischt und zu dem Gemische sofort rote Blutkörperchen zusetzt, so kann man beobachten, daß die Hämolyse erst nach Ablauf einer gewissen Zeit eintritt. Läßt man aber die Mischung einige Zeit stehen und setzt erst später rote Blutkörperchen zu, so tritt die Hämolyse sofort in Erscheinung. Es handelt sich also demnach bei dieser Reaktion nicht um eine einfache Kontaktwirkung, sondern um eine wirkliche Verbindung.

Die Unterschiede, welche die verschiedenen Schlangengifte bezüglich ihres hämolytischen Vermögens bei Gegenwart von normalen erhitztem Serum oder von Lecithin darbieten, sind sehr wechselnde. Die Gifte der Naja und des Bungarus sind die wirksamsten.

Das Gift der Viperiden, vor allem aber das Gift von Crotalus, besitzt nur eine sehr schwache Wirksamkeit. Während z. B. 1 mg Cobragift in 5—10 Minuten 1 ccm einer 5-proz. Blutkörperchenlösung bei Gegenwart von Lecithin oder erhitztem Normalserum löst, braucht das Gift der Vipera russelii 30 Minuten und dasjenige von Lachesis sogar 3 Stunden, um unter denselben Bedingungen den gleichen Effekt auszulösen.

P. Kyes und H. Sachs haben die scheinbar paradoxe Tatsache festgestellt, daß, wenn man zu den roten Blutkörperchen gewisser Tiergattungen Cobragift in steigenden Quantitäten zusetzt, die Hämolyse bis zu einer bestimmten optimalen Grenze an Intensität zunimmt, um dann bei weiterem Zusatz von Schlangengift wieder progressiv mit der Erhöhung der Dosen abzunehmen.

In sehr großen Dosen übt das Cobragift z. B. auf die roten Blutkörperchen des Pferdes überhaupt keine Wirkung mehr aus, selbst dann nicht, wenn das Gift in Gegenwart eines großen Ueberschusses von Lecithin oder von erhitztem Normalserum zugefügt wird. Es scheint also demnach, daß hier im Sinne der Theorie von Ehrlich infolge der übermäßig reichlichen Zufuhr von Ambozeptoren eine Ablenkung des Komplements (Serum oder Lecithin) stattfindet, und daß dieses letztere, statt sich auf die Blutkörperchen zu fixieren, mit den restierenden überschüssigen Ambozeptoren, welche in der Flüssigkeit frei vorhanden sind, eine Verbindung eingeht.

H. Noguchi, welcher das Studium dieser merkwürdigen Wirkung großer Dosen Schlangengiftes wieder aufgenommen hat, bemerkt, daß rote Blutkörperchen gewisser Tierarten (z. B. des Pferdes), die vorher gewaschen und in einer physiologischen Kochsalzlösung suspendiert wurden, die 4 Proz. Cobragift enthält, eine beträchtliche Steigerung ihrer Resistenz gegenüber verschiedenen chemischen und physikalischen Agentien erlangen. So sind sie nicht mehr hämolysierbar durch das Saponin, durch destilliertes Wasser und durch Aether.

Die Säuren und Alkalien hingegen, mit Ausnahme des Ammoniaks, zerstören leichter mit Schlangengift vorbehandelte Blutkörperchen als normale.

Wenn man rote Blutkörperchen, die mit großen Dosen Schlangengift behandelt worden waren, wiederholt in physiologischer Kochsalzlösung auswäscht, so verschwindet die besondere Resistenz, die sie durch das Schlangengift erlangt hatten; sie werden sogar em-

pfindlicher gegenüber der Einwirkung von zerstörenden Agentien, wie Wasser, Aether und Saponin.

Die wirksame Substanz im Schlangengifte, der die Schutzkraft zugeschrieben werden muß, wird durch Erwärmung auf 95° nicht angegriffen, obzwar das Cobragift bei dieser Temperatur zum Teil gerinnt. Der Schutzstoff bleibt im Koagulum zurück, während alles Hämolysin im Filtrat enthalten ist. Andererseits wird das Agglutinin des Schlangengiftes schon bei 75° vernichtet. Es kann also dieser Schutzstoff weder mit dem Hämolysin noch mit dem Agglutinin identifiziert werden.

Die von Kyes und Sachs zur Erklärung der Unwirksamkeit großer Dosen Schlangengiftes aufgestellte Hypothese der „Komplementablenkung" scheint also demnach nicht haltbar zu sein. Sie verträgt sich übrigens auch nur schwer mit der von Noguchi beobachteten Tatsache, daß das Schlangengift in großen Dosen die Blutkörperchen nicht nur vor der Einwirkung des Lecithins (Komplement), sondern auch vor derjenigen des destillierten Wassers, des Aethers usw. schützt.

Noguchi, der in den Mechanismus dieser Schutzwirkung tiefer einzudringen gesucht hat, stellt fest, daß das Gift der Cobra mit dem Serum einen Niederschlag bildet, wenn letzteres verhältnismäßig arm an Salzen ist oder wenn es mit Wasser verdünnt wird. Ebenso bildet das Gift mit dem wäßrigen Auszuge der roten Blutkörperchen einen Niederschlag und fällt die Globuline, das Hämoglobin oder das Globin der roten Blutkörperchen aus, wenn diese Substanzen isoliert behandelt werden. Diese Niederschläge sind in Wasser unlöslich; sie lösen sich aber bei Zusatz einer geringen Menge von Säuren oder Alkalien, oder auch in einem großen Ueberschuß von Salzlösung.

Noguchi nimmt an, daß die roten Blutkörperchen, wenn sie mit starken Giftlösungen behandelt werden, in der Weise gegen die Einwirkung zerstörender Agentien geschützt sind, daß das Gift mit gewissen Bestandteile der Blutkörperchen (hauptsächlich mit dem Hämoglobin) Verbindungen eingeht, die in Wasser unlöslich sind. Wird diese Verbindung durch wiederholtes Auswaschen in physiologischer Kochsalzlösung eliminiert, so kann das Blutkörperchen neuerdings durch die gewöhnlichen zerstörenden Agentien leicht hämolysiert werden. Nichtsdestoweniger übt das Schlangengift in allen Fällen eine schädigende Wirkung auf die roten Blutkörperchen aus; nur ist dieser schädigende Einfluß bei Benutzung starker Giftlösungen durch die Schutzwirkung verdeckt.

Nicht alle Arten Blutkörperchen sind für die Schutzwirkung großer Dosen Schlangengift in gleicher Weise empfänglich. Man beobachtet in dieser Beziehung alle möglichen Abstufungen. So werden die roten Blutkörperchen des Hundes in keiner Weise durch das Cobragift geschützt. Merkwürdig ist dabei, daß dieses Gift weder das Hämoglobin noch das Globin des Hundes fällt.

Die Wärmeresistenz des Hämolysins der Schlangengifte (bis 30 Minuten bei 100°, Morgenroth) erklärt es, warum das Serum von Pferden, die mittels auf 72° erhitztem Schlangengift immunisiert worden sind, deutlich antihämolytisch wirkt und imstande ist, die roten Blutkörperchen in vivo und in vitro vollkommen zu schützen.

Abgesehen von ihrer hämolytischen Wirkung, agglutinieren die meisten Schlangengifte, insbesondere das Gift der Viperiden, die

roten Blutkörperchen. Dieses agglutinierende Vermögen verschwindet, wenn man das Gift auf 75° erwärmt.

Proteolytische Wirkung der Schlangengifte.

Flexner und Noguchi[15], Delezenne[16], sodann Noc haben in meinem Laboratorium die proteolytische Wirkung der Schlangengifte auf die Gelatine, das Fibrin und auf Eiereiweiß untersucht. Man wußte bereits, daß gewisse Gifte in vivo eine auflösende Wirkung auf die Gefäßendothelien und auf das Muskelgewebe ausüben.

Delezenne hat seinerseits in dem Schlangengift eine Kynase nachgewiesen, die der leukocytären Kynase und der Enterokynase analog ist. Das Gift an sich greift das durch Hitze koagulierte Eiweiß nicht an, verleiht aber inaktiven Pankreassäften ein kräftiges Verdauungsvermögen.

Das Gift der Lachesis hat sich als das reichste an Kynase erwiesen. Es verflüssigt die Gelatine vollständig, ohne daß sie ihre Erstarrungsfähigkeit wieder gewinnt.

Lannoy[17], welcher mit aufgelösten albuminoiden Substanzen experimentierte (Kasein, Serumeiweiß des Rindes), hat andererseits nachgewiesen, daß das Gift der Cobra und das der Viper das Eiweißmolekül spalten. Das Eiweiß bleibt aber nach Zusatz von Formol gelöst und wird durch Essigsäure nicht mehr gefällt. Die Hydrolyse geht niemals bis zur Stufe der Peptonbildung, sonders nur bis zur Bildung von Albumosen, welche die Biuretreaktion geben.

Die Wirkung der Schlangengifte auf das Fibrin läßt sich in vitro dadurch veranschaulichen, daß man kleine, aber genügende Mengen Gift, z. B. 1 cg, mit kleinen Flöckchen nicht erhitzten Fibrins, das aus dem sorgfältig gewaschenen Blutgerinnsel vom Pferd, vom Kaninchen oder von Vögeln gewonnen wurde, zusammenbringt. Die Flöckchen zerfallen bald und lösen sich, je nach der Herkunft des Giftes, nach verschieden langen Zeiten auf. Die Gifte der Viperiden, insbesondere die Gifte von Lachesis und Ancistrodon, sind die wirksamsten. Das Vipergift wirkt viel weniger rasch, während das Gift der Colubriden am langsamsten wirkt.

Diese proteolytische Fähigkeit der verschiedenen Schlangengifte entspricht ziemlich genau ihrer koagulierenden und dekoagulierenden Wirkung auf das Blutplasma des Kaninchens und des Pferdes; es muß daher, wie ich bereits hervorgehoben, angenommen werden, daß das den Giften der Viperiden innewohnende Vermögen, das Blut, das zunächst durch ihre Einwirkung zur Gerinnung gebracht wurde, mehr oder weniger rasch wieder zu verflüssigen, darauf beruht, daß diese Gifte neben der koagulierenden Substanz noch eine andere besitzen, die energisch proteolytisch wirkt.

Diese Substanz wird durch Hitze zerstört. Das Gift von Lachesis verliert sein auflösendes Vermögen sowohl gegenüber der Gelatine wie dem Fibrin, wenn es auf 70° erwärmt wird. Dementsprechend kann das antitoxische Serum von Pferden, die vermittels erhitzter Gifte immunisiert worden sind, die Proteolyse nicht verhindern, welche unter dem Einflusse eines nicht erhitzten Giftes entsteht. Dagegen schützt das Serum von Tieren, die vermittels lediglich durch Chamberlandkerzen filtrierte und nicht erhitzte Gifte der Viperiden geimpft

wurden, die Gelatine und das Fibrin sehr wohl gegen die auflösende Wirkung dieser Gifte.

Cytolytische Wirkung.

Simon, Flexner und Noguchi[18] haben beobachtet, daß das Gift von Cobra, Ancistrodon, Crotalus, Vipera russelii und von Lachesis flavoviridis (japan. riukianus) Substanzen enthalten, welche das Vermögen haben, eine große Anzahl von Zellen von Warm- und Kaltblütern aufzulösen, und daß sich diese Cytolysine durch eine hohe Widerstandskraft gegen thermische Einflüsse auszeichnen.

Die genannten Autoren haben bei ihren Versuchen 5-proz. Emulsionen von Organen oder von Spermatozoiden bzw. von Eiern in physiologischer Kochsalzlösung benutzt. Das auf diese Weise gewonnene Zellmaterial wurde 3 Stunden lang bei 0° der Einwirkung einer 1-proz. Schlangengiftlösung ausgesetzt, hierauf zentrifugiert und das Sediment sowohl makroskopisch wie mikroskopisch untersucht.

Die untersuchten Gifte lösten mehr oder weniger rasch die Parenchymzellen der Leber, der Niere und des Hodens auf, die vom Menschen, vom Hunde, vom Kaninchen, von der Ratte oder vom Hammel stammten. Am wirksamsten erwiesen sich in dieser Beziehung die Gifte der Vipera russelii, des Ancistrodon und der Cobra. Das Gift von Crotalis war weniger wirksam.

Gegenüber den Nervenzellen, den Spermatozoiden und den Eiern von Kaltblütern (Frösche, Fische, Arthropoden, Würmer und Echinodermen) zeigte sich am wirksamsten das Gift der Cobra, hierauf folgte das Gift von Ancistrodon und am Schlusse das Gift von Crotalus.

Die Cytolysine werden, wenn sie in einem feuchten Medium enthalten sind, durch Erhitzung auf 85° während 30 Minuten nicht zerstört, ebensowenig durch Erwärmen auf 100° während 50 Minuten im trocknen Zustande.

Bakteriolytische Wirkung.

Behandelt man empfindliche Bakterien, wie z. B. Choleravibrionen oder junge, noch nicht sporenhaltige Kulturen von Milzbrandbacillen bzw deren asporogene Varietät mit einer 1-proz. Lösung von Cobragift, die vermittels Filtration durch Porzellankerzen keimfrei gemacht wurde, so sieht man, daß die Bakterien innerhalb wechselnder Zeiten durch den Einfluß des Giftes aufgelöst werden.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß die Kochschen Vibrionen zunächst unbeweglich werden, in Granula zerfallen und schließlich aus dem Gesichtsfelde vollkommen verschwinden. Noch deutlicher kann dieses Phänomen an Milzbrandbacillen verfolgt werden. Die Hülle scheint sich aufzulösen, an Stelle des einheitlichen Bacillenleibes treten eine Reihe von Körnchen auf, die nach und nach sich zerstreuen und ebenfalls verschwinden.

Ich habe durch Noc diese bakteriolytische Eigenschaft der Schlangengifte an verschiedenen Bakterienarten studieren lassen. Am deutlichsten zeigte sich diese Wirkung bei asporogenen Milzbrandbacillen, bei Choleravibrionen, bei Staphylococcus aureus, Diphtherie-

bacillen und bei jungen Kulturen von Subtilis. Weniger deutlich kann die Erscheinung verfolgt werden bei Pest-, Coli- und Typhusbacillen, sie fehlt fast ganz bei Pyocyaneus und Prodigiosus und tritt überhaupt nicht auf bei den Tuberkelbacillen.

Noc und später Göbel[19] haben weiterhin untersucht, ob das Gift der Cobra Trypanosomen aufzulösen vermag. Diese Blutparasiten erweisen sich widerstandsfähiger als Bakterien, immerhin werden auch sie nach 30 Minuten von der 1-proz. Giftlösung aufgelöst.

Die bakteriolytische Substanz des Schlangengiftes ist nicht identisch mit jenem Stoffe, der die Proteolyse bewirkt. Denn letzterer wird bei 85° vernichtet, während die bakteriolytische Wirkung erst bei einer Erwärmung auf 85° während einer halben Stunde aufgehoben wird.

Ebenso verschieden ist diese Substanz vom Hämolysin, da dieses Temperaturen weit über 85° widersteht. Dazu kommt noch, daß Schlangengift, welches durch Mikroben abgesättigt ist, seine hämolytische Wirkung auf die roten Blutkörperchen des Pferdes vollauf beibehält.

Die bakteriolytische Wirkung beruht auch nicht auf der Gegenwart einer Cytase oder eines Alexins. Die bekannten Eigenschaften der Alexine, wie ihre Vernichtung bei 55—56°, ihre Lichtempfindlichkeit, ihre rasche Veränderung bei gewöhnlicher Temperatur usw., finden sich bei dieser Substanz nicht.

Die bakteriolytische Wirkung der Schlangengifte läßt sich auch nicht vergleichen mit der Fähigkeit des Rattenserums, Milzbrandbacillen mittels einer vom vibrioniziden Alexin verschiedenen Substanz aufzulösen. Nach den Untersuchungen von Malvoz und von v. Pyrenne scheint das Lysin des Rattenserums eine basische Substanz zu sein, die durch Neutralisation ihre Wirkung einbüßt. Nun erweist sich aber das Gift der Cobra in sehr wirksamer Lösung bei der Prüfung vermittels Lackmuspapier vollständig neutral, während Rattenserum das Lackmuspapier bläut. Zudem wirkt das Schlangengift nicht nur auf Bakterien derselben Art, sondern auch auf die Vertreter verschiedenster Species, die vom Rattenserum unbeeinflußt bleiben, so besonders auf Pestbacillen, für die das Rattenserum geradezu als günstiger Nährboden dient. Das bakteriolytische Vermögen des Cobragiftes bildet also eine besondere Eigentümlichkeit dieses Giftes.

In ihrer Arbeit über die Cytolysine des Schlangengiftes haben S. Flexner und Noguchi festgestellt, daß tierische Zellen, welche auf 55° erhitzt und inaktiviert wurden, unter dem Einflusse des Schlangengiftes, das die frischen Zellen zerstört, nicht einer vollständigen Auflösung anheimfallen. Aus dieser Tatsache schließen die Autoren auf das Vorhandensein von cellulären Rezeptoren (Endokomplemente nach der Theorie von Ehrlich), welche die Ambozeptoren des Giftes verankern. Von der gleichen Auffassung ausgehend, hatte ich beobachtet, daß Bakterien, die bei 60° während einer Stunde abgetötet wurden, nicht in dem Maße der auflösenden Wirkung des Schlangengiftes unterliegen, wie lebende Individuen.

Aber während Flexner und Noguchi eine Vielheit der Cytolysine gegenüber den verschiedenen tierischen Zellen annehmen, habe ich ein solches Prinzip mit Bezug auf die Bakteriolysine nicht nachweisen können. Das Gift, das derart mit Choleravibrionen abgesättigt

ist, daß frisch zugesetzte Vibrionen nicht mehr aufgelöst werden, verliert die Fähigkeit, eine andere sehr empfindliche Mikrobenart, wie asporogene Milzbrandbacillen, aufzulösen und umgekehrt. Auch würde man nur schwer das Vorhandensein von Substanzen im Schlangengifte verstehen, welche gegenüber einer ganzen Reihe von Bakterienarten spezifisch cytolytisch wirken sollten (Noc).

Das antitoxische Schlangenserum neutralisiert in einer Dosis von 0,01 oder von 0,05 ccm die bakteriolytische Wirkung von 1 mg Cobragift, wogegen erhitztes Normalserum selbst in großen Dosen keinen Einfluß hat. Das Lysin und das antitoxische Serum scheinen übrigens eine stabile Verbindung miteinander einzugehen: durch Erwärmung auf 80° kann diesem neutralen Gemische von Antitoxin und Gift nach vorhergehender Verdünnung sein Auflösungsvermögen nicht wiedergegeben werden.

Im weiteren Verfolg seiner Untersuchungen über die bakteriolytische Wirkung hat Noc noch festgestellt, daß frische Sera vom Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen, von der Ratte und vom Menschen die Fähigkeit haben, die Bakteriolyse vollständig aufzuheben. Daraus muß geschlossen werden, daß das Schlangengift das Alexin der frischen Sera zu binden vermag und in der Tat ist dieser Vorgang leicht nachzuweisen, wenn man dazu ein hämolytisches Alexin benutzt, das viel leichter zu studieren ist; es genügt, das dem Cobragift eigentümliche Hämolysin auszuschalten.

Im Sinne eines solchen Experiments hat Noc Blutkörperchen vom Pferd verwendet, die durch Rattenserum leicht aufgelöst werden, und das dem Schlangengift eigentümliche Hämolysin durch das antitoxische Serum neutralisiert, welches gegenüber den Blutkörperchen eines unbehandelten Pferdes und gegenüber dem Alexin des Rattenserums unwirksam ist.

Der Versuch hat folgende Anordnung.

1. 0,5 ccm frisches Rattenserum.
2. 0,5 ccm frisches Rattenserum + 0,5 mg Cobragift (0,5 ccm einer Lösung von 1 : 1000).
3. 0,5 ccm frisches Rattenserum + 1 mg Schlangengift (nachdem Schlangengift und Alexin in den beiden letzten Röhrchen 15 Minuten lang in Kontakt geblieben sind, wird das Gift in dem Röhrchen 2 mit 1 ccm und in dem Röhrchen 3 mit 2 ccm antitoxischen Serum neutralisiert).
4. 1 mg Schlangengift.
5. 1 ccm antitoxisches Serum.
6. 0,5 ccm frisches Rattenserum 1 ccm antitoxisches Serum.

Man gibt in jedes Röhrchen 2 Tropfen defibriniertes Pferdeblut und stellt die Röhrchen in den Brutschrank bei 35°.

In den Röhrchen 1 und 6, welche frisches Rattenserum allein bezw. Rattenserum + antitoxischem Serum enthalten, zeigt sich die Hämolyse schon nach wenigen Minuten. Im Röhrchen 4, das Schlangengift allein enthält, tritt die Hämolyse nach einer Stunde auf. Sie bleibt vollständig aus in Röhrchen 2 und 3, in welchen die neutrale Mischung von frischem Serum und Schlangengift sich befindet, was beweist, daß das hämolytische Alexin durch das Gift gebunden wurde. Das Gift scheint also hier demnach die Rolle eines echten Fixators oder Ambozeptors zu spielen.

Im allgemeinen verhält sich das Schlangengift ähnlich wie die Extrakte von Organen. v. Dungern, P. Müller, Levaditi, E. Hocke haben bereits die Fixation des hämolytischen Alexins durch Extrakte von Organen, von Geweben und tierischen Zellen (Leber, Milz, Spermatozoiden usw.) nachgewiesen. Dieselbe Erscheinung beobachtet man übrigens mit Lösungen von Pepton. Die Bindung des Alexins ist also eine allgemeine Eigenschaft gewisser albuminoider Moleküle.

Es war nun von Interesse, mit dem Gifte der Cobra die Untersuchungen von J. Bordet über die Alexine und Antialexine zu wiederholen. Man durfte hoffen, in dieser Substanz ein Antialexin von unbegrenzter Haltbarkeit und konstanter Wirksamkeit zu besitzen, wodurch es gestattet würde, den Alexingehalt kleiner Mengen Serum oder anderer Flüssigkeiten leukocytären Ursprunges mit Leichtigkeit zu bestimmen.

Die Versuche haben Noc gelehrt, daß entgegen den Anschauungen von Ehrlich und seiner Schüler und in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen, die Bordet mit Serum und Toxinen erhalten hat, die Neutralisation des Schlangengiftes sich in variablen Verhältnissen vollzieht.

Wenn eine Dosis A frischen Serums imstande ist, genau 5 mg Cobragift gegenüber einem empfindlichen Bakterium zu neutralisieren, so müßte gemäß der Theorie der Multipla, wenn wir die Dosis 2 A verwenden, in dem überschüssigen Serum eine Dosis 1 A wiedergefunden werden.

Eine solche bakterizide Wirkung des überschüssigen Serums ist aber nicht zu konstatieren. Im Gegenteil wirkt dasselbe sogar als Nährsubstrat, und es kann festgestellt werden, daß in dem Gemische 2 A + Schlangengift mehr Bakterien enthalten sind als in der Mischung A + Schlangengift.

Man ersieht daraus, daß die von Bordet für die Hämolysine entdeckte Eigentümlichkeit der Sera, im Ueberschuß die aktive Substanz der Zellen zu binden (Tinktionsphänomen), sich bei den Organextrakten wiederfindet, wenigstens was die bakteriolytische Substanz des Cobragiftes anbetrifft.

Aus den angeführten Tatsachen ergibt sich, daß das Cobragift ein den Bakterien gegenüber wirksames Cytolysin besitzt, welches die Alexine der normalen Sera zu binden vermag.

Die Uebertragung dieser Resultate auf die Verhältnisse beim lebenden Tier ist offenbar angesichts der Kompliziertheit der in Betracht kommenden Stoffe sehr schwierig. Immerhin wollen wir sehen, inwieweit sie zur Erklärung jener Erscheinungen, die sich bei der Vergiftung abspielen, herangezogen werden können.

Kaufmann hat beobachtet, daß die Fäulnisbakterien in die Leichen von an Schlangenbissen erlegenen Tieren sehr frühzeitig eindringen. Welch und Ewing, welche die gleiche Erscheinung konstatieren konnten, erklären die rasch eintretende Zersetzung durch den Verlust des bakteriziden Vermögens des Blutes. In den heißen Ländern komplizieren sich oft Schlangenbisse, selbst wenn sie nicht tödlich verlaufen, mit Eiterungen und lokalisierter Gangrän, Erscheinungen, die auf der Wirkung der zugleich mit dem Biß eingeführten Mikroben beruhen.

Die genaue Untersuchung der Vergiftungserscheinungen zeigt, daß der Organismus unter dem Einflusse des eingedrungenen Giftes verschiedene Veränderungen erleidet, die von der Menge des Giftes und von dem Wege, auf welchem es fortgeleitet wird, abhängen.

Wird eine Giftdosis eingeführt, die rasch tödlich wirkt, gleichviel ob die Einverleibung auf dem Wege der Venen geschehen ist oder durch subkutane Injektion größerer Giftmengen, so entsteht eine Hypoleukocytose, eine Reaktion übrigens, wie sie in gleicher Weise bei Injektion von Giften, von Propeptonen, von Organextrakten und von Bakterientoxinen beobachtet wird (Delezenne, Nolf). Daraus geht hervor, daß das Blut, welches kurze Zeit nach der Vergiftung entnommen wird, infolge des Verschwindens der Leukocyten, die in den Organismus eingewandert sind, seine bakterizide Kraft vollständig eingebüßt haben kann.

So haben Flexner und Noguchi beobachten können, daß das Serum eines Kaninchens, welches 10 mg Cobragift erhalten hatte, 57 Minuten nach der Injektion eine erhebliche Verminderung seines bakteriziden Vermögens aufwies. Es ist aber nicht statthaft, von der Herabsetzung des bakteriziden Titres auf eine Bindung des Alexins durch das Schlangengift zu schließen. Da die Bildung des Alexins an die Gegenwart von Leukocyten gebunden ist, so genügt die durch die Giftwirkung bedingte Erscheinung der Hypoleukocytose, um den Verlust der bakteriziden Fähigkeit zu erklären.

Jedenfalls beschränkt sich die Wirkung des Schlangengiftes nicht einzig auf diese physiologischen Erscheinungen; auf seinem Wege durch den Organismus verweilt das Gift in den Bezirken, in welchen die Blutzirkulation verlangsamt ist, wie in dem Kapillarsystem der Organe, wo sich bereits die agglomerierten und veränderten Leukocyten, die aus dem großen Kreislauf verschwunden sind, angesammelt haben. Indem die Cytolysine des Schlangengiftes an diesen Orten ihre Wirkung fortsetzen, sind sie imstande, das durch die Auflösung der Leukocyten freigewordene Alexin zu neutralisieren, und es ist daher leicht erklärlich, warum die Fäulnisbakterien, die entweder vom Darm aus eingewandert oder gelegentlich der Bißverletzung in den Organismus eingedrungen sind, so rasch überhand nehmen können. In gleicher Weise sind die Eiterungen zu erklären, die sich an nicht tödlich verlaufende Schlangenbisse anschließen, trotzdem der Organismus auf das Eindringen minimaler Mengen von Gift mit einer Hyperleukocytose reagiert; das eingedrungene Gift genügt eben, um das im Bereich der Wunde frei gewordene Alexin zu neutralisieren, so daß sich die Bakterien ungehemmt entwickeln können.

Diastatische Wirkung verschiedener Schlangengifte.

Schon im Jahre 1884 hat De Lacerda in seinem Werke: „Leçons sur le venin des serpents du Brésil“ die Ergebnisse seiner Untersuchungen über die diastatische Wirkung der Schlangengifte mitgeteilt. Der Autor stellte fest, daß das Schlangengift die Fette emulsioniert, die Milch zur Gerinnung bringt und die Stärke nicht in Zucker umwandelt. Da aber De Lacerda bei seinen Versuchen nicht keimfreie Schlangengiftlösungen benutzte, so können dabei sehr wohl Fäulnisvorgänge im Spiele gewesen sein.

Wehrmann[20] in meinem Laboratorium und später Lannoy haben diese Untersuchungen wieder aufgenommen. Diese beiden Forscher haben gezeigt, daß die Schlangengifte weder die Stärke noch das Inulin hydrolysieren. Das Gift der Cobra und das der Viper invertieren die Saccharose nur schwach. Sie verändern die Glukoside (Amygdalin, Coniferin, Salicin, Arbutin und Digitalin) nicht und enthalten folglich kein Emulsin.

Dafür besitzen diese Gifte, wie ich bereits erwähnt habe, sehr interessante kynatische Eigenschaften, die von Delezenne in evidenter Weise festgestellt wurden. Diese Eigenschaften bestehen darin, daß, während das Schlangengift an sich nicht imstande ist, gekochtes Eiweiß zu verdauen, der Zusatz einer Spur Schlangengift zum Pankreassafte, dem ebenfalls eine Einwirkung auf das Eiweiß abgeht, genügt, um sofort Verdauungsvorgänge hervorzurufen. Das Gift von Lachesis erweist sich in dieser Beziehung als besonders wirksam. In den Versuchen von Delezenne genügte im allgemeinen der Zusatz von 0,5—1 ccm einer 1 pro mille Lösung oder 1 mg Schlangengift zu 1 ccm inaktiviertem Pankreassaft, um die Verdauung eines Eiweißwürfels von 0,5 g in 10 bis 12 Stunden zu bewerkstelligen. Noch viel geringere Mengen Schlangengift, wie 0,2 oder 0,1 mg, manchmal sogar 1 mg, geben immer noch ein positives Resultat, mit dem einzigen Unterschiede, daß die Verdauung erst nach 24, 48 oder erst nach 72 Stunden beendet ist.

Das Cobragift besitzt eine geringere Wirksamkeit als das Gift von Lachesis, immerhin ist auch hier ein sehr deutlicher Einfluß wahrzunehmen, wenn man Giftmengen von 0,5 mg oder sogar von 0,1 mg verwendet. Was das Gift der Vipera berus betrifft, so waren zur Erreichung des gleichen Effektes fünf- bis zehnfach größere Giftmengen erforderlich.

Delezenne hat sich andererseits davon überzeugt, daß diese Schlangengifte ihre kynatische Wirkung vollständig einbüßen, wenn man sie während 15 Minuten der Siedetemperatur aussetzt.

Diese Kynase oder Diastase, welche den inaktiven Pankreassaft zu aktivieren vermag, muß offenbar dem Reptil von sehr großem Nutzen sein; es ermöglicht ihm die Verdauung seiner Beute. Das Schlangengift ist also nicht, wie man lange geglaubt hat, ein rein defensives Sekretionsprodukt; es dient vielmehr einer physiologischen Funktion, wie die Absonderungsprodukte des Darmes und der Bauchspeicheldrüse. Das erklärt uns, warum die nichtgiftigen Schlangen trotz dem Fehlen von Inokulationsorganen, supralabiale oder Speicheldrüsen besitzen, die giftigen Speichel sezerniren.

Ch. Fere[21] hat die Wirkung untersucht, die das in das Hühnerei eingebrachte Schlangengift auf die Entwicklung des Embryo ausübt. Fere hat gefunden, daß 83 Proz. der Embryonen, die sich in Eiern entwickelt hatten, welche mit 0,05 Viperngift inokuliert worden waren, nach 72-stündiger Bebrütung verschiedene Bildungsfehler aufwiesen.

Die Wirkung verschiedener Diastasen auf die Schlangengifte.

Die Schlangengifte werden durch gewisse normale Diastasen des Organismus verändert oder zerstört.

De Lacerda, Weir Mitchell, J. Fayrer und L. Brunton haben schon früher gezeigt, daß man in den Magen erwachsener Tiere

ohne Schaden Schlangengift in mehrfach tödlicher Dosis einführen kann. Ich selbst habe diese Tatsache oft beobachten können. Immerhin habe ich aber bemerkt, daß bei jungen Säugetieren, die noch von der Mutter ernährt werden, das Schlangengift sehr leicht vom Darmkanal aus resorbiert wird und in Dosen tödlich wirkt, die kaum diejenigen übersteigen, welche bei subkutaner Inokulation den Tod herbeiführen. Das ist eine sehr wichtige Tatsache, welche wieder einmal die leichte Durchgängigkeit der Darmschleimhaut junger Tiere für Gifte beweist. Durch WEHRMANN & CARRIÈRE[22] habe ich in meinem Laboratorium die Veränderungen untersuchen lassen, welche die Schlangengifte im Darmkanal von Kaninchen erleiden. Wir haben gefunden, daß Kaninchen die interstomachale Einverleibung der 600-fachen tödlichen Dosis ohne Nachteil vertragen, und daß es entgegen den Angaben von FRASER (Edinburg) nie gelingt, durch wiederholte Verfütterungen von Gift eine Immunität gegenüber der subkutanen Einverleibung auch nur der einfachen tödlichen Dosis zu erreichen. Entsprechend diesem Verhalten werden im Blute so behandelter Tiere auch keine Antitoxine gebildet.

Das Ptyalin des Speichels, der Pankreassaft und die Galle zerstören in vitro das Gift der Cobra. Man muß also annehmen, daß diese Diastasen die wirklichen Agentien sind, durch welche das in den Organismus eingedrungene Gift vernichtet wird. Die Darmbakterien spielen bei diesem Prozeß keine Rolle, ebensowenig der Darmsaft an sich. Der Magensaft ist nur wenig wirksam. Das Papain entfaltet beinahe die gleiche Wirksamkeit wie der Pankreassaft.

FRASER hat schon im Jahre 1895 festgestellt, daß die Galle in genügender Menge und bei längerer Einwirkungsdauer einen intensiv zerstörenden Einfluß auf das Cobragift ausübt; sie wirkt aber nicht, wie dieser Forscher glaubte, antitoxisch, da die Galle weder schützende noch heilende Eigenschaften besitzt und ihre Wirkungen sich nur in vitro zeigen.

Aus diesen Auseinandersetzungen ist ersichtlich, daß das in den Organismus eines empfänglichen Tieres eingeführte Schlangengift außerordentlich komplizierte Wirkungen auf die verschiedenen Gewebe oder Säfte ausübt. Das Gift wirkt auf die Nervenzellen mittels seines Neurotoxins, auf die Gefäßendothelien durch das Hämorrhagin (FLEXNER und NOGUCHI), auf die roten Blutkörperchen durch das Hämolysin, auf das Fibrin des Blutes und der Muskeln vermittels der proteolytischen Diastase und auf das Fibrinferment selbst durch die Thrombase.

Wie die Untersuchungen von CHATENAY[23] ergeben haben, die unter der Leitung von METSCHNIKOFF ausgeführt wurden, und nach den bereits erwähnten Untersuchungen von FLEXNER und NOGUCHI wirkt das Schlangengift auch auf die Leukocyten.

Man begreift somit, wie kompliziert die Vorgänge, um deren Manifestation es sich hier handelt, beschaffen sein müssen, wenn ein wirksamer Schutz gegen solche Gifte erreicht werden soll.

Der schwach vergiftete Organismus reagiert zunächst mittels seiner Leukocyten; es entsteht eine Hyperleukocytose, die von einer mehr oder weniger beträchtlichen Temperatursteigerung begleitet ist. Nach einigen Stunden kehrt alles wieder zur Norm zurück, und wenn die Einführung des Giftes in tödlicher Dosis und in Intervallen

von einigen Tagen mehrmals wiederholt wird, so kann das Auftreten von antitoxischen Substanzen im Serum nachgewiesen werden.

Wenn die injizierte Menge Schlangengift genügt, um den Tod herbeizuführen, so beobachtet man wenige Augenblicke nach der Injektion einen Abfall der Temperatur und das Auftreten einer Hypoleukocytose, eine Erscheinung, die um so ausgesprochener ist, je mehr die inokulierte Giftmenge der tödlichen Minimaldosis genähert ist. Bei sehr großen Giftgaben hat die Hyperleukocytose nicht Zeit, in Erscheinung zu treten.

Es ist also wahrscheinlich, daß bei der Vergiftung mit Schlangengift ebenso wie bei der Vergiftung mit bakteriellen Toxinen die schützende Rolle der Leukocyten eine ganz wesentliche ist, und zwar nicht nur deswegen, weil diese Zellen kraft ihrer protoplasmatischen digestiven Säfte imstande sind, die Schlangengifte zu verdauen, sondern auch dadurch, daß sie die wichtigste Stätte darstellen, wo die antitoxischen Substanzen bzw. die Ambozeptoren gebildet werden.

II.

Im Jahre 1887 hat Sewall[24] in einer wichtigen Arbeit über das Crotalusgift gezeigt, daß es gelingt, Tauben gegenüber diesem Gifte widerstandsfähig zu machen, wenn man sie zunächst mit kleinen Dosen, die keine ernsthaften Erscheinungen hervorrufen, behandelt und schließlich zu größeren Dosen übergeht. In solcher Weise konnte er diese kleinen, sehr empfänglichen Tiere dahin bringen, daß sie Giftgaben vertrugen, die das Zehnfache der minimalen tödlichen Dosis betrugen.

Etwas später bewies Kaufmann[25] das gleiche Verhalten der Tauben gegenüber dem Gifte der französischen Viper. Immerhin war es ihm nicht möglich, eine Resistenz zu erreichen gegenüber mehr als der zwei- oder dreifachen tödlichen Dosis.

Anläßlich meiner ersten Versuche über das Gift der Cobra in Saigon[26] im Jahre 1892 kam ich zu dem Schlusse, daß man Tieren durch wiederholte Inokulationen von erhitztem Schlangengift eine gewisse Widerstandsfähigkeit verleihen kann, und zwar Dosen gegenüber, welche für Kontrolltiere sicher tödlich sind.

Seit dem Jahre 1894 haben die von Phisalix und Bertrand gemeinsam angestellten Untersuchungen über das Viperngift sowie meine eigenen Versuche über das Gift der Cobra und über andere Gifte verschiedener Herkunft zu viel genaueren Ergebnissen geführt. Einerseits geht aus diesen Versuchen hervor, daß man die Tiere bei Beobachtung gewisser Vorsichtsmaßregeln mit einer wirklich hohen Immunität gegenüber dem Schlangengifte ausstatten kann, andererseits tun sie dar, daß das Serum der behandelten Tiere antitoxische Substanzen enthält, welche imstande sind, unbehandelten Tieren eine passive Immunität zu verleihen.

Die Immunisierung gegen das Schlangengift gelingt am sichersten nach der von mir angegebenen Methode. Sie besteht darin, daß zunächst kleine Dosen des Giftes, mit gleichen Quantitäten einer 1-proz. Lösung von Kalkhypochlorid gemischt, verabreicht werden. Man steigert dann allmählich die Giftdosis, indem man nach und nach immer weniger Hypochlorid zusetzt.

Die Injektionen werden alle 3 bis 4 Tage wiederholt, unter ständiger sorgfältiger Beobachtung der Verhältnisse des Körpergewichts. Sowie Abmagerung eintritt, wird die Immunisierung unterbrochen und erst wieder aufgenommen, wenn das Körpergewicht wieder normale Verhältnisse zeigt. Nach der vierten Injektion läßt man das Chlorid vollständig fort und impft die Hälfte der tödlichen Minimaldosis. 3 oder 4 Tage später wird $^3/_4$ dieser Dosis und schließlich nach einem gleichen Zeitraume eine ganze Dosis eingespritzt.

Haben die Tiere diese Behandlung gut überstanden, so kann man mit der Immunisierung rasch vorwärts gehen und die Giftdosen jedesmal steigern, vorausgesetzt, daß dabei die Empfindlichkeit des Organismus auf Grund der Verhältnisse des Körpergewichts sorgsam kontrolliert wird.

Im allgemeinen ist ein Zeitraum von 3 Monaten erforderlich, um Kaninchen gegenüber der zwanzigfach tödlichen Dosis zu immunisieren. In 6 Monaten gelingt es mit Leichtigkeit, die Tiere gegenüber der hundertfach tödlichen Dosis zu festigen.

Im Serum der in dieser Weise behandelten Kaninchen können schon nach Einverleibung der fünf- oder sechsfachen tödlichen Dosis antitoxische Substanzen in vitro nachgewiesen werden. Eine merklichere Anhäufung der Antitoxine freilich findet erst nach längerer Behandlung statt. Nach und nach wird das Blut ebenso reich an antitoxischen Substanzen, wie das Blut von Tieren, die gegen Diphtherie oder Tetanus immunisiert sind.

Fraser (Edinburg)[27] hat im Jahre 1895 diese Ergebnisse bestätigt und in der medizinisch-chirurgischen Gesellschaft von Edinburg (15. Mai 1895) ein Kaninchen demonstriert, welches gegenüber der fünfzigfachen tödlichen Dosis geschützt war.

Da ich sofort die Möglichkeit ins Auge faßte, sehr wirksame und in der Therapie der Bisse giftiger Reptilien praktisch brauchbare antitoxische Sera herzustellen, so unternahm ich es, große Tiere zu immunisieren (Ziegen, Esel, Pferde), um erheblichere Mengen wirksamen Serums zu gewinnen. Mittels meines Immunisierungsverfahrens ist es mir gelungen, Pferde dahin zu bringen, daß sie in einer einzigen Injektion bis zu 2 mg trockenes Cobragift (etwa die achtzigfache tödliche Dosis) vertrugen.

Die Immunisierung der Pferde bis zu diesem hohen Grade der Resistenz wird nicht ohne Schwierigkeiten erreicht. Viele Tiere gehen im Laufe der Behandlung ein, und zwar mit endocarditischen Veränderungen oder unter Erscheinungen einer akuten Nephritis. Andererseits bilden sich oft nach jeder Injektion mächtige sterile Abszesse, die inzidiert und drainiert werden müssen. Man kann annehmen, daß im Mittel eine Frist von 16 Monaten erforderlich ist, um ein genügend wirksames antitoxisches Serum zu erhalten.

Ein antitoxisches Serum, z. B. Anticobra, darf dann als brauchbar betrachtet werden, wenn die Mischung von 1 ccm Serum und 1 mg Cobragift bei Kaninchen keinerlei Vergiftungserscheinungen hervorruft, und wenn 2 ccm Serum, die einem Kaninchen von 2 kg präventiv unter die Haut eingebracht werden, imstande sind, das Tier gegen die 2 Stunden später erfolgende subkutane Einverleibung von 1 mg Schlangengift zu schützen.

Die Prüfung der Schutzkraft des Serums kann sehr rasch ausgeführt werden, wenn man Kaninchen 2 ccm Serum beispielsweise

in die Randvene des rechten Ohres injiziert und 5 Minuten darauf 1 mg Schlangengift in die linke Ohrvene einbringt.

Diese Dosis von 1 mg tötet im allgemeinen die Kontrolltiere in weniger als 30 Minuten, wenn man das Gift intravenös injiziert und in 2 bis 3 Stunden, wenn die Einführung subkutan geschieht.

Die oben auseinandergesetzte Methode zur schnellen Feststellung der Schutzkraft eines antitoxischen Serums ist außerordentlich auffällig und demonstrativ; man kann sie in einer Vorlesung oder in einem Vortrage innerhalb einer Stunde zur Ausführung bringen, und sie gestattet uns, unmittelbar den Wert eines antitoxischen Serums zu beurteilen. Wesentlich ist dabei die Verwendung von frischen Giftlösungen, da Lösungen, welche 8 bis 14 Tage alt sind, trotz ihrer Sterilität einen großen Teil ihrer Toxizität eingebüßt haben.

Spezifität und Polyvalenz der antitoxischen Sera.

Ich habe durch sehr zahlreiche Versuche festgestellt, daß die Schlangengifte, gleichgültig welcher Herkunft, hauptsächlich zwei Substanzen enthalten; das Neurotoxin, das auf die Elemente des Nervensystems wirkt, und das Hämorrhagin (Flexner und Noguchi) oder die proteolytische Diastase, dessen Wirkungen ausschließlich lokalisierte bleiben, wenn das Gift subkutan dem Zellgewebe einverleibt worden ist, das aber eine Gerinnung des Blutes hervorruft, wenn die Einverleibung unmittelbar in den Kreislauf geschieht.

Das Gift der Colubriden ist im allgemeinen durch das konstante Vorwiegen ihres Neurotoxingehalts charakterisiert. Diesem Bestandteile verdankt das Cobragift seine außerordentliche Toxizität. Dagegen enthält das Cobragift kein oder beinahe kein Hämorrhagin. Daraus erklärt sich der Umstand, daß bei Vergiftungen mit Cobragift die örtlichen Erscheinungen fast gänzlich fehlen.

Dieses Neurotoxin besitzt, wie wir bereits erwähnt haben, eine große Wärmeresistenz.

Das Gift der Viperiden, besonders das Gift von Lachesis, zeichnet sich aus durch den beinahe vollständigen Mangel an Neurotoxin; dagegen ist sein Gehalt an Hämorrhagin ein beträchtlicher. Es wird durch Erhitzung auf 75° während einiger Minuten fast gänzlich inaktiviert, da das Hämorrhagin sehr wärmeempfindlich ist.

Hat man irgendein Schlangengift, dessen Herkunft man nicht kennt, so ist es auf Grund dieser Ausführungen sehr leicht zu bestimmen, ob dasselbe von einem Reptil der Klasse der Viperiden oder der Colubriden stammt. Man braucht nur seinen Gehalt an Neurotoxin festzustellen, das, wie bereits erwähnt, einer Erwärmung auf 75° widersteht.

Gewisse Gifte der Viperiden, wie das Gift der Vipera berus, der V. aspis (franz. Viper), des afrikanischen Cerastes und des amerikanischen Crotalus enthalten zugleich eine kleine — übrigens mit der Schlangenspecies wechselnde — Menge Hämorrhagin. Daher kommt es, daß diese Gifte bei Einverleibung in großen Dosen auch dann noch giftig bleiben, wenn sie vorher auf 75° erwärmt worden sind, ein Eingriff, bei dem diese Gifte abge-

schwächt werden und ihre Fähigkeit verlieren, lokale Erscheinungen hervorzurufen.

Andererseits enthalten einige an Neurotoxin sehr reiche Gifte der Colubriden, so das Gift von Bungarus coeruleus, zugleich eine gewisse Menge Hämorrhagin, das hinreicht, um die Wirkungen dieser Gifte von den Wirkungen seitens des Cobragiftes unterscheiden zu können, vorausgesetzt, daß das Gift nicht subkutan, sondern intravenös eingeführt wird. Es gesellt sich in diesem Falle die Wirkung des Hämorrhagins auf das Blut zu derjenigen des Neurotoxins.

Es scheint übrigens, daß die Gifte der australischen Colubriden (Hoplocephalus, Pseudechis) eine besondere Gruppe darstellen, die einen reicheren Gehalt an Hämorrhagin aufweisen als die Gifte der Colubriden der alten Welt.

Untersucht man bei diesen verschiedenen Giften in vitro und in vivo die Wirkung eines rein antineurotoxischen Serums, wie z. B. des Serums eines Tieres, welches mittels auf 75° erhitztem Cobragift immunisiert wurde, so findet man, daß dieses Serum sehr stark auf das Gift der Cobra und in gleicher Weise auf die Gifte der benachbarten Species (Naja bungarus, Naja haje) einwirkt, daß aber sein Einfluß auf die anderen Schlangengifte um so geringer wird, je weniger Neurotoxin dieselben enthalten.

Das Serum verhindert die Hämolyse in vitro und paralysiert die Wirkungen des Giftes auf das Nervensystem, beeinflußt jedoch in keiner Weise die Vorgänge der Gerinnung und der Proteolyse.

Läßt man dieses Serum in vitro auf diejenigen Gifte der Viperiden einwirken, die bei Erhitzung auf 75° ihres Hämorrhagins verlustig gehen, dabei aber neurotoxisch bleiben, wie z. B. das Gift der französischen Viper, so zeigt sich, daß sie unter dem Einflusse des Serums völlig entgiftet werden.

Es scheint also, daß bei allen Species der giftigen Reptilien und vielleicht auch bei anderen Tieren (wie Skorpione) das Neurotoxin ein und dieselbe Substanz darstellt, und daß es durch ein antineurotoxisches Serum, wie das Serum von Tieren, die mit dem Gifte der Cobra immunisiert worden sind, neutralisierbar ist.

Da das Neurotoxin das wesentlich wirksame Prinzip der Schlangengifte bildet und diejenige Substanz ist, durch welche die Giftschlangen dem Menschen und den Haustieren gefährlich werden, so handelt es sich hauptsächlich darum, die Wirkungen dieser Substanz auszuschalten.

Es muß daher von einem antitoxischen Serum, das in der Therapie der Vergiftungen Verwendung finden soll, vor allem verlangt werden, daß es ein hohes antineurotoxisches Vermögen besitzt. Dieses antineurotoxische Vermögen ist leicht zu erreichen, wenn die zur Serumgewinnung bestimmten Pferde mit dem Gift der Cobra behandelt werden.

Das in dieser Weise hergestellte antineurotoxische Serum erweist sich als durchaus befähigt, alle Vergiftungserscheinungen infolge von Bissen der Cobra, der häufigsten Form von Schlangenbißverletzung in Indien, hintenan zu halten.

Ebenso zeigt sich dieses Serum ausreichend wirksam gegenüber den Giften der Colubriden und der Viperiden, die durch neurotoxische Wirkung den Tod herbeiführen können.

Das Serum hat aber keinerlei Vermögen, die lokalen Erscheinungen zu verhüten, die seitens des Hämorrhagins verursacht werden, derjenigen Substanz, welcher gewisse Viperidengifte, so das Gift von Lachesis, hauptsächlich ihre Schädlichkeit zu verdanken haben.

In den Ländern, in welchen die letztgenannten Reptilien sehr verbreitet sind, ist es daher notwendig, die serumspendenden Tiere nicht nur gegen das Neurotoxin des Cobrgiftes allein zu immunisieren. Die Tiere müssen in der Weise behandelt werden, daß man ihnen, nachdem sie gegen das Cobragift gefestigt sind, nach und nach steigende Dosen der verschiedenen Gifte von den in der betreffenden Gegend am häufigsten vorkommenden Schlangenarten verabreicht.

Nichts ist übrigens leichter, als die Tiere, die gegen das Gift der Cobra immunisiert sind, dahin zu bringen, große Dosen der Gifte von Lachesis, von Crotalus, von Vipera russelii, von Hoplocephagus und von Pseudechis zu vertragen. Es gelingt in einigen Monaten Sera zu erhalten, welche gegenüber diesen verschiedenen Schlangengiften sich sehr wirksam erweisen.

Indem ich zur Gewinnung von Antitoxin Pferdé benutzte, habe ich mittels meines Verfahrens ein polyvalentes Serum hergestellt, das imstande ist, die lokalen Erscheinungen seitens des Viperngiftes zu verhindern und in vitro seine koagulierenden und proteolytischen Wirkungen auf das Blut aufzuheben.

So groß auch die Gefälligkeit zahlreicher Personen gewesen ist, die mir während der 15 Jahre meiner Tätigkeit auf diesem Gebiete ihre sehr dankenswerte Hilfe haben angedeihen lassen, ist es mir trotzdem unmöglich gewesen, einen genügenden Vorrat von Schlangengift verschiedener Herkunft zu beschaffen, um jedes Land nach seinen besonderen Bedürfnissen mit den nötigen Quantitäten polyvalenter Sera zu versorgen. Ich habe mich daher darauf beschränken müssen, in erster Linie Antineurotoxin darzustellen, ein Vorhaben, das mir auch vollauf gelungen ist, dank der freigebigen Zuweisung reichlicher Vorräte von Cobra- und Bungarusgift seitens der Regierung von Französisch-Indien und seitens meiner Schüler und Freunde, die gegenwärtig die kolonialen Laboratorien in Indochina leiten.

Uebrigens sind seither in Bombay und Kassauli (Englisch-Indien), in Sidney (Australien), in Sao Paulo (Brasilien) und in Philadelphia (Vereinigte Staaten) serotherapeutische Institute entstanden und die regionäre Versorgung jedes Landes mit spezifischem oder polyvalentem Serum bereitet heutzutage keine besonderen Schwierigkeiten mehr.

Ohne Zweifel werden noch andre Institute erstehen, um eine Methode der Krankheitsbekämpfung zu verbreiten, deren segensreiche Wirksamkeit klar zutage liegt, und ihre Ausübung allen denjenigen zur Pflicht zu machen, welchen die menschliche Wohlfahrt am Herzen liegt.

Neutralisation des Giftes durch das Antitoxin.

Trotz der wichtigen Arbeiten, die im Laufe der letzten Jahre über die Beziehungen zwischen den Toxinen und ihren Antitoxinen erschienen sind, wissen wir noch immer nicht, ob bei der Mischung

dieser Substanzen eine chemische Verbindung entsteht, die zur Bildung eines neuen Körpers führt, der andere Eigenschaften als seine beiden Komponenten besitzt, oder ob bei diesem Prozesse die beiden Substanzen sich nur einfach aneinander lagern und dabei ihre besonderen Eigentümlichkeiten beibehalten.

Von allen toxischen Albuminoidsubstanzen, welche Antitoxine zu bilden vermögen, erscheinen die Schlangengifte als die geeignetsten Körper, um uns bestimmte Anhaltspunkte zur Lösung dieser Frage zu bieten. Abgesehen davon, daß die Beschaffung beträchtlicher Mengen von Schlangengift verhältnismäßig leicht ist, und daß sich das Gift im trockenen Zustande jahrelang aufbewahren läßt, ohne in seiner Giftigkeit eine merkliche Einbuße zu erleiden, bietet es noch den großen Vorteil, thermischen Einflüssen zu widerstehen und durch gewisse Reagenzien, wie z. B. schwache Säuren und Alkohol, gegenüber welchen die anderen Toxine sich als besonders empfindlich zeigen, nicht verändert zu werden.

Schon im Jahre 1895 hatte ich gezeigt, daß, wenn man in vitro Schlangengift und antitoxisches Serum in bestimmten Verhältnissen zusammenbringt und die Mischung während einer halben Stunde bei 68° erwärmt, die Einverleibung dieses erhitzten Gemisches die Tiere, wenn auch mit einer merklichen Verzögerung, in gleicher Weise tötet, als wenn man ihnen das Gift allein eingespritzt hätte. Daraus mußte man schließen, daß das antitoxische Serum das Toxin, dem es beigemengt ist, nicht zerstört. Man wurde somit zu der Annahme geführt, daß bei der Vermengung beider Substanzen keine chemische Verbindung gebildet wird, und daß die Wirkungen des Serums sich einzig darauf beschränken, parallel mit der schädigenden Wirkung des Toxins in entgegengesetzter Richtung ihren Einfluß zu entfalten, um die Giftwirkung zu paralysieren; die Annahme aber, daß in dem Gemenge Serum + Gift eine chemische Verbindung entsteht, würde sich nur mit der Vorstellung vertragen, daß diese Verbindung eine leicht dissoziierbare sei.

C. J. Martin und Cherry[28] haben bei der Wiederholung dieser Versuche gefunden, daß das Experiment gelingt, wenn man die Mischung Gift + Antitoxin 10 Minuten nach der Herstellung erhitzt, daß aber die Wiedergewinnung des Toxins nicht mehr gelingt, wenn die Erwärmung erst nach 20 oder 30 Minuten vorgenommen wird.

J. Morgenroth[29] hat in diese Frage Licht gebracht, indem er nachwies, daß, wenn man zu der atoxischen Verbindung Gift + Antitoxin eine kleine Menge Salzsäure hinzufügt, das Gift wieder die Fähigkeit erlangt, eine Verbindung mit dem Lecithin einzugehen und ein hämolysierendes Lecithid zu bilden (P. Kyes), wogegen bei Gegenwart von antitoxischem Serum allein ohne Zusatz von Salzsäure die Verbindung von Lecithin + Gift = Lecithid nicht entstehen könne. In einer anderen Arbeit hat J. Morgenroth gezeigt, daß die Verbindung Gift — Antitoxin, die während 30 Minuten bei 100° erhitzt wurde, durch eine schwache Ansäuerung mittels Salzsäure die Hälfte ihres Neurotoxins wieder gewinnen kann.

Ich habe jüngst gemeinsam mit L. Massol das Studium dieser Erscheinungen und die Erforschung der verschiedenen Eigenschaften der atoxischen Verbindungen Serum + Gift wieder aufgenommen. Da es wahrscheinlich ist, daß die anderen bakteriellen, pflanzlichen oder

tierischen Toxine mit Bezug auf ihre spezifischen Antitoxine sich nicht anders verhalten als die Schlangengifte, so darf man hoffen, daß eine genaue Kenntnis der Verbindungen eines dieser Körper gestatten wird, die Gesetze, welche ihre Beziehungen regeln, leichter ergründen zu können.

Zunächst haben wir festgestellt, daß die tödlich wirkende Substanz des Cobragiftes in 50-proz., ja sogar in 80-proz. Alkohol (Gay Lussac) löslich ist; das Antitoxin hingegen ist in Alkohol nicht löslich und wird sogar durch kurz dauernde Einwirkung desselben zerstört.

Wird aber das Giftgemisch vorher mit Antitoxin behandelt, so wird es gegenüber dem 80-proz. Alkohol widerstandsfähig.

In ähnlicher Weise wirkt die Erhitzung: während das Antitoxin allein bei 68° zerstört wird, zeigt es sich, daß, wenn man das Antitoxin vor der Erwärmung dem Gifte, das eine hohe Wärmeresistenz besitzt, beifügt, diese Mischung noch bis auf 75° thermostabil bleibt. Bei dieser Temperatur wird, wenigstens was das von uns untersuchte Serum betrifft, die atoxische Verbindung Serum + Gift zum Teil dissoziiert und das teilweise frei gewordene Gift geht in die Lösung über. Die Existenz des freien Giftes kann durch die Tierimpfung nachgewiesen werden.

Umgekehrt wird in Gegenwart der meisten freien mineralischen und organischen Säuren und unter dem Einfluß der Erwärmung bei 72° das Antitoxin der atoxischen Verbindungen Serum + Gift wieder thermolabil und das Gift in Freiheit gesetzt. Das Gift wird durch das Antitoxin nicht zerstört und läßt sich aus der Mischung fast vollständig wieder gewinnen.

Man muß also annehmen, daß die atoxische Verbindung Serum + Gift Eigenschaften besitzt, welche sich von denjenigen ihrer Komponenten deutlich unterscheiden, und daß diese Verbindung des Giftes mit dem Antitoxin dissoziierbar ist.

Einfluß der Quantität des injizierten Serums und der Zeit, innerhalb welcher die Behandlung nach dem Bisse erfolgt.

Ich habe weiter oben angegeben, daß das antitoxische Serum eine solch kräftige Schutz- und Heilwirkung besitzt, daß es den Tieren in wenigen Minuten eine vollständige Unempfindlichkeit gegenüber den stärksten neurotoxischen Giften, wie das Gift der Naja und des Bungarus, zu verleihen vermag.

Andererseits habe ich festgestellt, daß die für die passive Immunisierung bezw. für die Heilung der Tiere notwendige Menge antitoxischen Serums um so größer sein muß, je empfänglicher die betreffenden Tiere für das Schlangengift sind.

Wenn man mit Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen experimentiert, so zeigt sich, daß, um z. B. eine Maus von 25 g gegen die Einverleibung von 0,05 mg Schlangengift, einer für dieses Tier zehnfach tödlichen Dosis, zu schützen, präventiv 0,75 ccm Serum injiziert werden müssen, während 0,20 ccm Serum ausreichen, um eine Dosis von 0,05 mg Gift zu neutralisieren, wenn das Gift und das Serum vor der Einspritzung in vitro zusammengebracht wurden.

Für das Meerschweinchen findet man desgleichen, daß die Serummenge, welche bei präventiver Anwendung erforderlich ist, um gegen

die zehnfach tödliche Giftdosis zu schützen, doppelt so groß ist, als diejenige Menge, die in vitro die zehnfache tödliche Giftdosis unschädlich zu machen vermag.

Wenn man den Tieren zuerst das Gift injiziert, und zwar in Dosen, welche gleichschwere Kontrolltiere innerhalb 2—3 Stunden töten, und 15 Minuten darauf die Seruminjektion folgen läßt, so sieht man, daß die lebensrettende Serummenge ungefähr dreimal größer ist als diejenige, welche in vitro das Gift neutralisiert.

Außerdem zeigt sich, daß die kurative Serumdosis, die für ein mit Schlangengift intoxiziertes Tier erforderlich ist, im umgekehrten proportionalen Verhältnis zu seinem Körpergewichte steht.

In dieser Beziehung sind die von meinem Mitarbeiter Guerin am Institut Pasteur in Lille vorgenommenen Versuche an Hunden sehr instruktiv. Ein Hund von 12 kg, welcher 9 mg Schlangengift (eine Dosis, die gleichschwere Kontrolltiere sicher in 5—7 Stunden tötet) erhält, erholt sich vollkommen, wenn ihm 2 Stunden nach der Giftinokulation subkutan 10 ccm Serum injiziert werden.

Findet die Behandlung erst 3 Stunden nach der Injektion des Giftes statt, so müssen dem Tiere, wenn ein tödlicher Ausgang verhütet werden soll, 20 ccm Serum verabreicht werden. Jenseits dieser Frist ist der Tod unabwendbar, weil die Zentren der Medulla schon ergriffen sind und die Lähmung der Respirationsmuskeln sich bereits geltend zu machen beginnt.

Aus diesen Tatsachen ist folgendes zu ersehen.

1. Die Menge des Serums, welche erforderlich ist, um die Vergiftung der Tiere durch eine gleichbleibende Giftdosis zu verhindern, muß um so größer sein, je empfänglicher für das Gift das betreffende Tier ist.

2. Bei derselben Tierart und derselben Giftdosis ist die zur Verhütung der Vergiftung erforderliche Serummenge um so größer, je später der therapeutische Eingriff stattfindet.

Man begreift daher, daß ein 60 kg schwerer Mensch, der von einer Schlange gebissen wurde und dem, wie ich annehmen will, bei dieser Gelegenheit eine Giftmenge inokuliert wurde, die 20 mg Gift im trockenen Zustande entspricht (die mittlere Menge, welche eine Naja mittels eines Bisses einzuverleiben vermag), als lebensrettende Dosis nur so viel antitoxisches Serum bedarf, als erforderlich ist, um jene Giftmenge zu neutralisieren, welche die untertödliche Dosis übersteigt.

Nehmen wir z. B. an, dieser 60 kg schwere Mensch sei durch 14 mg Najagift tödlich vergiftet. In diesem Falle wird man soviel Serum injizieren müssen, als nötig ist, um 20—14, d. h. 6 mg Gift zu neutralisieren; es müssen also, wenn die Seruminjektion sofort nach dem Bisse erfolgt und 1 ccm des betreffenden Präparates in vitro 1 mg Gift neutralisiert, 6 ccm Serum eingespritzt werden.

Selbstverständlich wird man kleinere Quantitäten anwenden, wenn das Serum ein hochwertigeres ist, oder größere, wenn die Behandlung erst spät erfolgt, oder wenn vermutet wird, daß bei dem Bisse größere Giftmengen eingebracht wurden.

Das ist der Grund, warum in praxi sehr geringe Serummengen ausreichen, um die natürliche Widerstandskraft eines Menschen oder

eines großen Tieres zu erhöhen, und daß meistens für kurative Zwecke 10 bis 20 ccm Serum genügen.

Der klinische Beweis dafür ist übrigens durch die sehr zahlreichen Beobachtungen erbracht, welche im Laufe der letzten Jahre in der wissenschaftlichen Literatur aller Länder veröffentlicht wurden.

Literatur.

1. Boulenger, G. A., Catalogue of Snakes. British Museum, London, Vol. 3, **1896**.
2. Calmette, A., Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse. Vol. 1. Paris. Masson édit. **1907**.
3. Noguchi, H., Rockefeller Institute for med. research. New-York **1906**.
4. Madsen, Th. & Noguchi, H., Communications de l'Institut sérothérapique de l'Etat Danois, T. 1, Copenhague. **1906**.
5. Calmette, A. & Massol, L., Annales de l'Institut Pasteur, déc. **1907**.
6. Noc, Annales de l'Institut Pasteur, juin **1904**.
7. Lamb, G., Indian med. Gazette, dec. **1901**.
8. Stephens, W., Journ. of Path. and Bact., **1899—1900**.
9. Flexner, S. & Noguchi, Journ. of exp. med., 17 march **1902**.
10. Calmette, A., Comptes-rendus Acad. des Sciences, Paris, 16 juin **1902**.
11. Phisalix, Société de Biologie, **1902**, Nr. 27.
12. Breston, Kyes & Hans Sachs, Berl. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 38—39, **1903**, Nr. 2—4, Nr. 42—43.
13. Noc, Annales de l'Institut Pasteur, **1904**, 387.
14. Llexner & Noguchi, Univ. of Pennsylv. Bull., nov. **1902**.
15. Delezenne, Comptes-rendus Acad. des Sciences, 11 août **1902**.
16. Lannoy, Thèse de doct. ès-sciences, Paris, Nr. 1138, **1903**.
17. Simon Flexner & Noguchi, Univ. of Pennsylv. Bull., July-Aug. **1903**.
18. Goebel, Ann. soc. méd. de Gand, **1905**, fasc. 3.
19. Wehrmann, Annales de l'Institut Pasteur, **1898**.
20. Féré, Ch., Soc. de Biol., 11 janvier **1896**.
21. Carrière, Annales de l'Institut Pasteur, **1898**, 435.
22. Chatenay, Thèse, Paris **1894**.
23. Sewall, Journ. of Physiol., T. 7, 203, **1887**.
24. Kaufmann, Les Vipères de France, **1889**, 136.
25. Calmette, A., Annales de l'Institut Pasteur, **1892**, 181.
26. Fraser, British med. Journ., 15 juni **1895**.
27. Martin, C. J. & Cherry, Proc. of the Roy. Soc., Vol. 63, **1898**.
28. Morgenroth, J., Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 50.
29. v. Dungern & Coca, Biochem. Zeitschr., **1908**.
30. Morgenroth & Kaya, Biochem. Zeitschr., **1910**.
31. Bang, Ivar, Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Orig., 10. Dez. **1910**.
32. Sachs, H., Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Orig., 10. Dez. **1910**.
33. Fredericq, L., Handb. der vergl. Physiol., Bd. 2, 2, **1910**.

XVIII.

Tierische Toxine und Immunitätsforschung.

Von

Prof. **Hans Sachs**

in Frankfurt a. M.

Die folgenden Ausführungen beanspruchen weder als eine Darstellung des Gesamtgebietes der tierischen Gifte zu gelten, noch im Sinne einer erschöpfenden Behandlung des die Immunitätsforschung interessierenden Studiums der Toxine tierischen Ursprungs aufgefaßt zu werden. Beide Aufgaben dürften an dieser Stelle überflüssig erscheinen. Denn die Erforschung der tierischen Gifte im allgemeinen gehört zu einem überwiegenden Teil in das Gebiet der Pharmakologie und Toxikologie, und diejenigen tierischen Giftstoffe, welche durch ihren Charakter als toxische Antigene für eine antitoxische Serumwirkung in Betracht kommen, insbesondere die Schlangengifte, erfahren von autoritativer Seite in einem besonderen, diesem Gegenstand gewidmeten Kapitel dieses Handbuchs systematische Behandlung.

Im folgenden wird es sich daher wesentlich darum handeln, einige Fragen aus dem Gebiete der tierischen Toxine zu erörtern, für deren Analyse einerseits der Immunitätsforschung entlehnte Gedankengänge und Methoden dienten, deren Beantwortung andererseits gleichzeitig für die Probleme der theoretischen Immunitätsforschung von Interesse sein mußte. Es wird demnach nicht beabsichtigt, der pharmakodynamischen Wirkung in vivo näher nachzugehen, vielmehr werden im Vordergrund der Betrachtung Beschaffenheit und Konstitution der Giftlösungen, Mechanismus der Giftwirkung und zum Teil auch die Beziehungen zwischen den Giftstoffen und ihren Antikörpern stehen. Wenn die tierischen Toxine oftmals für immunitäts-theoretische Fragen erfolgreich herangezogen werden konnten, so ist das neben einer relativen Stabilität der wirksamen Agentien nicht zum wenigsten dem Umstand zu danken, daß sie vielfach auch auf isolierte Zellelemente im Reagenzglas zu wirken vermögen, und wie auf dem Gesamtgebiete der Immunitätsforschung, insbesondere bei der Analyse der cytotoxischen Serumwirkungen, so haben sich auch bei dem Studium tierischer Toxine die roten Blutkörperchen als ein hervorragend geeignetes Testobjekt erwiesen, welche die eingetretene Schädigung in sinnfälliger Form durch den Vorgang der Hämolyse erkennen lassen.

1. Empfindlichkeit und Resistenz.

Nach der von P. Ehrlich inaugurierten Betrachtungsweise stellen die Rezeptoren der Zellen diejenigen Organe dar, welche durch chemische Bindung der Toxine die Giftwirkung vermitteln. Unterschiede in der Giftempfindlichkeit sind in diesem Sinne als eine Funktion des Vorhandenseins, Fehlens oder der Verteilung der Rezeptoren aufzufassen. Das Studium tierischer Toxine in vitro hat hierfür bemerkenswerte Beispiele ergeben, indem die hämolytische Wirkung bei einer Reihe von Giftlösungen je nach der Herkunft der Blutkörperchen weitgehend variiert. So lassen sich bereits bei dem von Pröscher (cf. hierzu auch Pugliese) in dieser Hinsicht studierten und als Antigen erkannten, aus der Haut der Feuerkröte (Bombinator igneus) hergestellten Krötengift (Phrynolysin)*) gewisse Unterschiede der Empfindlichkeit feststellen.

Nach dem absteigenden Grade der Empfindlichkeit lautet die Skala: Hammel-, Ziegen-, Kaninchen-, Hunde-, Meerschweinchen-, Ratten- und Ochsenblut. Vogelblut wird nur sehr schwach gelöst, Frosch- und Krötenblut gar nicht.

Ebenso bestehen nach den Untersuchungen von Händel & Gildemeister über das Gift der Larve von Diamphidia locusta (Kalahari-Pfeilgift, vgl. hierzu auch die Arbeiten von Böhm, Starcke, Heubner und Trommsdorff) im hämolytischen Vermögen Differenzen zwischen Säugetierblut und dem weniger empfindlichen Vogel- und Fischblut. Die Hämolyse durch dieses Gift, dessen Toxinnatur Händel & Gildemeister durch gelungene Antiserumgewinnung nachgewiesen haben, ist in Rohzuckerlösung erheblich reduziert. Auch bei der Giftwirkung in vivo zeigten Hühner, Frösche und Fische beträchtlich höhere Widerstandsfähigkeit, als Säuger. (Nähere Angaben in der Originalarbeit.) Während für das Krötengift sowie für das erörterte Larvengift keine besonderen Untersuchungen über die Ursache der verschiedenen Empfindlichkeit vorliegen, ist von Sachs das Kreuzspinnengift, welches in dieser Hinsicht erheblich markantere Differenzen aufweist, näher analysiert worden.

Untersuchungen über die Spinnengifte im allgemeinen und insbesondere über das Gift der Karakurten (Latherodectes erebus) und Kreuzspinnen rühren von Kobert her (vgl. daselbst die ältere Literatur). Das von Kobert aus neugeborenen Spinnen hergestellte Karakurtengift wirkte, wie auch Kreuzspinnengift, hämolytisch und außerdem gerinnungsbeschleunigend. Nachdem bereits Kobert eine Gewöhnung an das Karakurtengift beobachtet hatte, wurde von Konstansoff über die Gewinnung eines antitoxischen Immunserums berichtet.

Das von Sachs durch Zerreiben von lebenden Kreuzspinnen (Epeira diadema) gewonnene und als „Arachnolysin" bezeichnete Gift ist durch außerordentlich starke hämolytische Wirkung ausgezeichnet**). Von besonderem Interesse ist das verschiedene Verhalten der einzelnen Blutarten gegenüber dem Arachnolysin.

*) Die Gartenkröte (Bufo cinereus) liefert nur ein schwach wirksames Gift.

**) Für die Hämolyse durch Arachnolysin ist der relativ rasche Eintritt charakteristisch; sie erfolgt bei Zimmertemperatur fast in demselben Maße wie bei 37°. Nach Levy enthalten nur die erwachsenen weiblichen Spinnen das Arachmolysin, und zwar steht die hämolytische Wirkung des gesamten Kreuz-

Für die von SACHS & BELONOWSKI als empfindlich gefundenen Blutarten lautet die Skala nach absteigender Empfindlichkeit: Kaninchen-, Affen-, Ratten-, Mäuse-, Menschen-, Rinder-, Ziegen-, Hühner-, Gänseblut, dagegen sind die roten Blutkörperchen von Meerschweinchen, Pferd, Hammel, Hund, Taube, Frosch absolut resistent.

Es verhalten sich sonst in biologischer Hinsicht nahe stehende Blutarten, wie Meerschweinchen- und Kaninchenblut, Rinder- und Hammelblut dem Arachnolysin gegenüber ganz verschieden, und die Ursache der natürlichen Immunität gewisser Blutzellenarten gegenüber dem Arachnolysin konnte hier auf experimenteller Basis auf den Mangel geeigneter arachnolysinbindender Rezeptoren zurückgeführt werden.

Der Beweis hierfür ist von SACHS durch Bindungsversuche erbracht worden, indem sich ergab, daß die unempfindlichen Blutarten im Gegensatz zu den empfindlichen (Stromata-Versuche) die Arachnolysinlösung nicht zu entgiften imstande sind, also nicht über die zur Giftbindung erforderlichen Rezeptoren verfügen. Es handelt sich also hier um einen weitgehenden Parallelismus zwischen Empfindlichkeit und Bindungsvermögen. Angaben über differente Bindungsfähigkeit verschiedenartig hergestellter Stromata und über antilytische Wirkung des Cholesterins bei BELONOWSKI.

Von Interesse sind weitere Untersuchungen von SACHS über das Auftreten der arachnolysinbindenden Rezeptoren, welche zeigten, daß wenigstens bei manchen Tierarten die Giftempfindlichkeit erst im Laufe des Lebens eintritt. So sind die Blutkörperchen von neugeborenen Kaninchen und Rinderföten erheblich weniger empfindlich als diejenigen erwachsener Tiere, und die Blutzellen eben ausgeschlüpfter Hühner sind sogar durch eine absolute Resistenz gegenüber dem Arachnolysin im Gegensatz zu den roten Blutkörperchen ausgewachsener Tiere charakterisiert.

Auch hierbei ergaben die Bindungsversuche einen vollkommenen Parallelismus zu der verschiedenen Empfindlichkeit, und da der absoluten Resistenz ein Stadium folgt, in welchem die Blutkörperchen empfindlich sind, aber auch bei großen Giftdosen die Hämolyse unvollständig bleibt, so darf man annehmen, daß erst die während des Lebens produzierten Blutzellen empfindlich werden, so daß sich unter Umständen durch eine nähere Analyse Hinweise auf die Lebensdauer der roten Blutkörperchen ergeben könnten. Die volle Giftempfindlichkeit scheint nach 14 Tagen oder spätestens nach 4 Wochen erreicht zu werden. Nach BELONOWSKI kann man auch bei gewissen Blutarten erwachsener Individuen verschieden hohe Grade der Empfindlichkeit der Blutkörperchen (eventl. mikroskopisch) nachweisen (vgl. auch die Bindungsversuche bei BELONOWSKI).

Das Fehlen arachnolysinbindender Rezeptoren an den roten Blutkörperchen gewisser Tierarten schließt natürlich ihre Gegenwart an anderen Zellen oder Geweben des Organismus keineswegs aus. So konnte BELONOWSKI an den Meerschweinchen-Leukocyten die den entsprechenden Erythrocyten vollkommen fehlenden Rezeptoren nachweisen und ihre Funktion sowohl durch Bindungsversuche als auch durch morphologische und biologische (Verlust der phagocytären Fähigkeit) Folgen der Giftwirkung demonstrieren. Das weitere Studium der Verteilung arachnolysinbindender Rezeptoren ergab in den Bindungsversuchen BELONOWSKIS markante Differenzen bei den ein-

---

spinnenextraktes in enger Beziehung zur Entwickelung der Geschlechtsorgane. Das hämolytische Prinzip haftet wesentlich an den Geschlechtsorganen, und besonders an den Eiern, mit denen es auf junge Individuen übergeht, um dann bis zur Geschlechtsentwickelung wieder zu schwinden. Bei männlichen Individuen konnte LEVY Arachmolysin nicht auffinden.

zelnen Organen verschiedener Tierspecies (Erwärmen auf 60° hebt die Bindungsfähigkeit der Organextrakte auf). Das Vorhandensein arachnolysinbindender Rezeptoren im Meerschweinchen-Organismus konnte Sachs auch durch die Gewinnung antilytischen Immunserums von dieser Tierart demonstrieren.

Unter Verwendung des Aalserums als hämolytisches Gift hat M. Jacoby die Beziehungen zwischen Empfindlichkeit und Bindungsvermögen der Zellen untersucht und auch hier einen engen Parallelismus zwischen den beiden Funktionen feststellen können. Die Analyse des Aalserums ist auch insofern von Interesse, als hier bereits Kossel, Camus & Gley, sowie Tschistowitch beobachten konnten, daß bei der Immunisierung von Kaninchen mit Aalserum die Blutkörperchen eine Resistenz gegenüber diesem Gift gewinnen. Jacoby konnte während der Immunisierung auch Stadien einer Ueberempfindlichkeit der Blutzellen konstatieren und bei hinreichenden Differenzen der Empfindlichkeit parallele Variationen des Rezeptionsvermögens nachweisen. Belonowski fand auch bei der Immunisierung von Kaninchen mit Arachnolysin eine erhebliche Verringerung der Empfindlichkeit.

Durch eine sehr charakteristische elektive Wirkung in vivo ist das Gift der Sarcosporidien (Sarcosporidiotoxin) ausgezeichnet, indem es nur auf Kaninchen, nicht auf andere Tierarten toxisch wirkt (vgl. die Arbeiten von Teichmann & Braun, daselbst die ältere Literatur)*). Jedoch liegen für die Erklärung der besonderen Empfindlichkeit gerade des Kaninchens nur die negativen Angaben Teichmanns & Brauns vor, daß die natürliche Immunität der anderen Tierarten nicht auf Antitoxingehalt beruht, und daß durch das Zusammenwirken von Kaninchenserum mit Sarcosporidientoxin nicht etwa ein sekundäres giftiges Produkt erst entsteht.

Wenn auch im vorhergehenden markante Beispiele dafür angeführt sind, daß die Vorbedingung der Giftwirkung die Bindung an die Zellrezeptoren ist, so ist es keineswegs angängig, etwa im umgekehrten Sinne zu folgern, daß die Bindung des Toxins auch immer die Vergiftung zur Folge haben muß. Gerade auf Grund der in der Seitenkettentheorie enthaltenen Vorstellungen, welche streng zwischen den beiden Funktionen der Giftbindung und der Giftwirkung (haptophore und toxophore Gruppe) differenzieren, ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß das Toxinmolekül gebunden wird, ohne daß die toxophore Gruppe in die Lage kommt, ihre Wirkung zu entfalten. Es scheint andererseits auch nicht berechtigt, Differenzen der Giftempfindlichkeit schematisch auf Variationen des Rezeptorenapparates zurückzuführen. Das Studium der Wirkung tierischer Toxine in vitro hat gezeigt, daß Empfindlichkeit und Resistenz auch andere Ursachen haben können. Es handelt sich dabei um diejenigen tierischen Toxine, welche nicht direkt deletär wirken, sondern erst durch die Vermittelung andersartiger Stoffe zur Wirkung gelangen. Das Prototyp derartiger Giftstoffe stellen die Schlangengifthämolysine dar**).

*) Vgl. auch die Arbeit von Knebel, nach welcher es sich nicht etwa um Bakterienwirkung, vielmehr um ein echtes Protozoentoxin handelt.

**) Ueber die verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Tierarten gegenüber den Schlangengiften (in vivo) vgl. das spezielle Kapitel über tierische Gifte, sowie die im Literaturverzeichnis genannten zusammenfassenden Darstellungen.

Seit den Untersuchungen von Kyes, die sich an Beobachtungen von Flexner & Noguchi, sowie Calmette anschlossen, wissen wir, daß auch den Schlangengiften gegenüber wesentliche Differenzen der Empfindlichkeit bestehen, indem Rinder-, Hammel- und Ziegenblut absolut resistent sind, während die meisten anderen Blutarten sich mehr oder weniger leicht der Hämolyse zugänglich erweisen. Gleichwohl werden aber auch die unempfindlichen Blutkörperchen durch Cobragift gelöst, wenn die zur Hämolyse in diesem Fälle erforderlichen Aktivatoren, als deren wesentlichsten Kyes das Lecithin erkannt hat, zugegen sind. Die Ursachen für die Variationen der Empfindlichkeit sind also beim Schlangengift nicht in dem Fehlen oder Vorhandensein von geeigneten Rezeptoren gelegen, sondern in der verschiedenen Eignung des Blutkörpercheninhalts, das wirksame Prinzip des Schlangengiftes zu „aktivieren". Der scheinbare Widerspruch, in welchem diese Auffassung damit steht, daß die quantitativen Differenzen des Lecithingehalts bei den einzelnen Blutarten keine so wesentlichen sind, erklärt sich in befriedigender Weise durch die Annahme von Kyes & Sachs, daß trotz gleichen Gehalts die Disponibilität des Lecithins für das Cobragift — eine Funktion der Art der Speicherung — mehr oder weniger variieren kann. Entsprechende Variationen kommen augenscheinlich auch in verschiedenen Lebensaltern vor; so fand Sachs fötale Rinderblutkörperchen im Gegensatz zu den Blutkörperchen erwachsener Rinder dem Cobragift allein gegenüber ziemlich stark empfindlich*). Noguchi will die Endoaktivierung, welche die meisten Blutkörperchen auch dem Schlangengift allein gegenüber empfindlich macht, nicht auf das Lecithin, sondern auf den Gehalt an Fettsäuren und Seifen beziehen. Maßgebend war hierbei das Verhalten der Aetherextrakte und die hemmende Wirkung des Calciumchlorids (vgl. hierzu auch an späterer Stelle).

Daß die Resistenz gewisser Blutarten gegenüber dem Schlangengift jedenfalls schwerlich auf Rezeptorenmangel beruht, ergibt sich auch aus der von Göbel entdeckten, bereits von v. Dungern & Coca, Teruuchi (vgl. Sachs), später auch von Bang bestätigten interessanten Tatsache, daß die unempfindlichen Blutarten empfindlich werden, wenn als Medium die physiologische Kochsalzlösung durch isotonische Rohrzuckerlösung ersetzt wird**). Sehr interessante Beiträge zur Kenntnis des Verhaltens des Rohrzuckerblutes gegenüber Cobragift und der Wirkung der Salze lieferten die Untersuchungen Bangs. Es ergab sich dabei zunächst, daß die hemmende Wirkung der Salze mit der Wertigkeit der Kationen zunimmt. Im Gegensatz zu dem Verhalten der direkt in Rohrzuckerlösung hergestellten Blutaufschwemmungen erwies sich durch das Ueberführen einer primär in Kochsalzlösung bereiteten serumfreien Blutaufschwemmung in Rohrzuckerlösung erhaltene Blut in der Regel unempfindlich oder zum mindesten weniger empfindlich als das direkte Rohrzuckerblut. Nach Bang ist die Ursache hierfür darin gelegen, daß die Beladung der roten Blutkörperchen mit Salzsäure Resistenz gegenüber der Cobragifthämolyse

*) Vergleichende Untersuchungen über die Empfindlichkeit verschiedener Blutarten gegenüber einer Reihe von Schlangengiften finden sich bei Kyes (vgl. auch Rogers).

** Nach Gengou wird die Hämolyse empfindlicher Blutarten durch zitronensaures Natrium verhindert (Aufhebung dieser Hemmung durch Chlorcalcium).

bedingt. Es können nämlich einerseits die mit Kochsalz behandelten Blutkörperchen durch Einwirkung von Soda nach dem Ueberführen in Rohrzuckerlösung wieder empfindlich werden, andererseits kann auch die inaktivierende Wirkung, welche die Kochsalzbehandlung auf das Blut ausübt, dadurch ausgeschaltet werden, daß man das Blut zuerst mit Rohrzuckerlösung behandelt. Im letzteren Falle diffundiert nach den Ausführungen von Bang die Kohlensäure aus den Blutzellen. Der Kohlensäuregehalt der roten Blutkörperchen spielt aber nach Bang für die erörterten Verhältnisse eine bedeutsame Rolle und ist die Vorbedingung für die Salzsäureaufnahme durch die Blutkörperchen. Während also die Anionen auf die Blutkörperchen im Sinne einer Resistenz wirken, verhindern nach Bang die Kationen der Salze die Aufnahme des Cobragiftes. Empfindliches Blut bindet in Rohrzuckerlösung in der Kälte das Gift, und beim Erwärmen der in Rohrzuckerlösung aufgenommenen Blutsedimente tritt Hämolyse ein. Dagegen gelingt es durch Behandeln derart giftbeladener Blutkörperchen mit Salzen, das Cobragift den Blutzellen wieder zu entziehen. Den Salzen kommt aber auch eine die Hämolyse befördernde Wirkung zu. Während die Salze der stärkeren Säuren die Blutzellen inaktivieren, wird die derart erzielte Resistenz durch die Salze der schwächeren Säuren wieder aufgehoben. Dem Cobragift gegenüber entfalten andererseits die Salze der schwächeren Säuren eine stärkere Hemmung als die der starken Säuren. Bang gelangt daher dazu, dem Cobragift Säurenatur zuzuschreiben. Danach würde die schwächere Cobragiftsäure durch die stärkere Salzsäure aus den Blutkörperchen ausgetrieben werden. Die hemmende Wirkung der Salze gegenüber dem Cobragift aber ist Alkaliwirkung und tritt um so leichter in Erscheinung, je schwächer die salzbildende Säure ist. Die Vorbedingung für die Cobrahämolyse ist danach die Aufnahme durch einen alkalischen Bestandteil der Blutkörperchen. Einen Beweis dafür glaubt Bang darin erblicken zu dürfen, daß die Blutkörperchen nach längerem Verweilen in Rohrzuckerlösung schließlich inaktiv werden, was er als Folge einer Diffusion der Blutkörperchensalze ansieht. Es gelang in diesem Sinne durch Behandeln derartigen Blutes mit einer Salzlösung (am besten Natrium- oder Ammoniumkarbonat) die Empfindlichkeit wieder herzustellen. Für die Giftaufnahme durch die Blutkörperchen würde also eine Konkurrenz zwischen dem Alkali- resp. Salzgehalt der Lösung und demjenigen der Blutkörperchen maßgebend sein. Bang glaubt damit die Unterschiede des Verhaltens der einzelnen Blutarten in Kochsalzlösung gegenüber dem Cobragift erklären zu können, indem er darauf hinweist, daß die unempfindlichen Blutkörperchenarten durch einen geringeren Gehalt an Alkali charakterisiert sind als die empfindlichen. Durch Einleiten von Kohlensäure in empfindliches Kochsalzblut soll es demnach auch gelingen, die Blutkörperchen resistent zu machen.

Diese Ausführungen Bangs behandeln aber nur die Aufnahme des Cobragifts durch die roten Blutkörperchen. Für den Mechanismus des Zustandekommens der hämolytischen Wirkung sind sie nicht ohne weiteres von Bedeutung. Bang differenziert daher auch zwischen Giftaufnahme und Giftwirkung, zumal nach seinen Versuchen einerseits Giftaufnahme durch Rohrzuckerlösung in der Kälte ohne Hämolyse erfolgt, andererseits auch trotz Gegenwart der Salze Blutkörper-

chen von Cobragift nicht gelöst werden. Die von ihm vertretene Hypothese faßt Bang schließlich folgendermaßen zusammen:

„Das Cobragift wird von dem Alkali der Blutkörperchen aufgenommen. Aus dieser Verbindung schlägt sich das Gift auf einen zweiten Bestandteil der Körperchen nieder. Durch diese Verbindung werden die Veränderungen etabliert, die die Hämolyse herbeiführen. Das Alkali stellt also den Rezeptor I dar, während der unbekannte Blutkörperchenbestandteil dem Rezeptor II (wahrscheinlich einem Lipoid) entspricht. Fehlt der Rezeptor I, kann das Gift überhaupt nicht aufgenommen werden, kommt Rezeptor II nicht vor, oder ist er verändert worden, wird zwar das Cobragift aufgenommen, trotzdem kann aber eine Hämolyse nicht eintreten."

Die Bezeichnung „Rezeptor" ist hierbei allerdings vielleicht nicht glücklich gewählt, weil es sich nicht in dem Sinne um Rezeptorenwirkungen handelt, wie wir sie bei den spezifischen Antikörperreaktionen oder Toxinwirkungen zu sehen gewohnt sind. Man wird zu berücksichtigen haben, daß „der Rezeptor I" Bangs eben den Ausdruck derjenigen Momente darstellt, welche die Aufnahme des Cobragifts bedingen, während man unter „Rezeptor II" wohl die Disponibilität der Lipoide im Sinne von Kyes & Sachs zu verstehen haben wird. Es ergibt sich also, daß nicht allein der Salzgehalt, sondern auch die Gegenwart oder die Disponibilität der Lipoide in den roten Blutkörperchen für die hämolytische Cobragiftwirkung von Bedeutung ist. Gegen die alleinige Bedeutung der Salze im Blutkörpercheninhalt für die Empfindlichkeit dürfte auch die Tatsache (cf. Kyes) sprechen, daß die lackfarbenen Blutlösungen empfindlicher Blutarten für die Aktivierung des Cobragiftes geeignet sind, während den Blutlösungen aus unempfindlichen Erythrocyten diese Fähigkeit nur gegenüber Ochsenblut, nicht gegenüber Hammel- und Ziegenblut zukommt. Die Untersuchungen Bangs dürften daher auch in bezug auf die hämolytische Wirkung des Cobragiftes (ohne Zusatz von Aktivatoren) den eigentlichen Mechanismus der Cobragiftwirkung, der, wie später zu besprechen sein wird, an erster Stelle auf der Bildung des eigentlichen Hämolysins durch fermentative Cobragiftwirkung beruht, nicht tangieren.

Ob wirklich die Vorstellung, zu welcher Bang über die Rolle der Salze gelangt, den Tatsachen entspricht, soll dahingestellt bleiben. Bemerkt sei aber, daß es wohl nicht wesentliche Schwierigkeiten bereiten dürfte, die tatsächlichen von Bang beschriebenen Verhältnisse im Sinne einer indirekten Wirkung aufzufassen, welche gegen die Art der Lipoidspeicherung gerichtet wäre. Wenn man sich nämlich vorstellt, daß die Lipoide das Aufnahmeorgan der roten Blutkörperchen für Cobragift darstellen, und die Variationen der Aufnahmefähigkeit verschiedener Blutarten in physiologischer Kochsalzlösung eine Funktion der Art und Weise der Lipoidspeicherung oder der „Disponibilität" der Lipoide darstellen, so könnte man wohl daran denken, einerseits der Salzbeschaffenheit des Blutkörpercheninhalts, andererseits dem umgebenden Milieu einen Einfluß auf die Aufnahmefähigkeit der intracellulären Lipoide zuzuschreiben, ohne daß man mit Bang dem Cobragift Affinität zum Alkali und Säurenatur vindizieren müßte. Wie dem aber auch sei, so handelt es sich jedenfalls bei der Analyse des Rohrzuckerblutes und der Salzwirkungen wesentlich um die Frage der Giftspeicherung, und der Mechanismus der eigentlichen Cobragiftwirkung ist, wie später besprochen werden wird, charakterisiert durch das Zusammenwirken mit Lipoidstoffen.

2. Komplexe Konstitution.

Nachdem das Studium der hämolytischen Serumwirkungen als allgemeine Gesetzmäßigkeit ergeben hat, daß es sich hier um das Zusammenwirken von 2 Komponenten (Ambozeptor und Komplement) handelt, lag es nahe, auch bei tierischen Toxinen im engeren Sinne die Frage zu untersuchen, ob das wirksame Agens einheitlicher oder komplexer Natur ist. Besonders waren naturgemäß die hämolytischen Wirkungen in dieser Richtung geeignet. Allerdings ist eine komplexe Konstitution auch bei negativen Versuchsergebnissen schwerlich auszuschließen, da es von vorneherein nicht ohne weiteres gelingen muß, für das inaktivierte Gift den zur Restitution der Wirkung geeigneten, an und für sich unwirksamen Stoff zu finden, resp. ein Verfahren zur Trennung von 2 Komponenten ausfindig zu machen. Wenn wir daher von einfachen Toxinen sprechen, so ist darunter, streng genommen, nur zu verstehen, daß der Nachweis einer komplexen Konstitution mittels der verfügbaren Methoden nicht gelungen ist. So konnte Pröscher das inaktivierte Phrynolysin durch Serum nicht mehr aktivieren, und ebensowenig gelang es Sachs, Anhaltspunkte für die komplexe Konstitution des Kreuzspinnengiftes zu gewinnen. Neuerdings beschreibt jedoch Levy eine Reaktivierung der durch Hitze- oder Säureeinwirkung inaktivierten hämolytischen Maceration der Eier von Epeira diademata durch eine an und für sich nicht hämolytische Maceration der Eier von Meta segmentata und denkt daher daran, dem Arachnolysin komplexe Natur zuzusprechen. Als einfaches hämolytisches Toxin wurde vielfach, besonders auch von Camus & Gley, das Hämolysin des Aalserums aufgefaßt; jedoch lassen Erfahrungen von Liefmann & Andreew, Fränkel, Lazar, Landsteiner & Rock, Amako u. a. es wahrscheinlich erscheinen, daß das Aalserum wie auch andere Kaltblütersera (vgl. hierzu auch Noguchi, siehe jedoch Friedberger & Seelig) durch das Zusammenwirken mehrerer Komponenten seine hämolytische Wirkung entfaltet.

Die komplexe Wirkung, welche wir bei einer großen Klasse tierischer Toxine antreffen, unterscheidet sich von derjenigen, welche das Blutserum entfaltet. Zwar waren ursprünglich die hämolytischen Stoffe der Schlangengifte, welche den Ausgangspunkt der zu besprechenden Untersuchungen darstellten, als Ambozeptoren angesprochen worden (Flexner & Noguchi, Kyes), jedoch handelt es sich hierbei, wie spätere Erfahrungen gezeigt haben, im allgemeinen um ein gesondert zu betrachtendes Prinzip, dasjenige der sogenannten Lecithidbildung. Allerdings kennen wir gewisse cytolytische Schlangengiftwirkungen, die zweifellos, wie das der ersten Ansicht von Flexner & Noguchi entspricht, der Gegenwart von Komplementen bedürfen. Nach den Untersuchungen von Kyes & Sachs gilt dies insbesondere für das Zusammenwirken von Cobragift und Meerschweinchenserum bei der Hämolyse von Rinder- und Hammelblut*). Aber auch bei

*) Die Charakterisierung der Aktivatoren des frischen Meerschweinchenserums als Komplemente und ihre Differenzierung von den Lipoidfunktionen ist im Sinne von Kyes & Sachs allgemein bestätigt worden; vgl. hierzu die Arbeiten von v. Dungern & Coca, Bezzola, Sachs, Morgenroth & Kaya, Browning & Mackie u. a.

Nach Flexner & Noguchi kann man im Schlangengift isokomplementophile Ambozeptoren (durch Schlangenserum aktivierbar) und heterokomplemento-

diesen Kombinationen unterscheidet sich der Wirkungsmechanismus insofern von dem für die Ambozeptor-Komplementwirkung typischen Verhalten, als die Cobragiftkomponente von den Blutkörperchen im salzhaltigen Milieu nach den Erfahrungen von Lamb, Sachs, Morgenroth & Kaya nicht gebunden wird im Gegensatz zu mehr oder weniger abweichenden Angaben von Flexner & Noguchi, Kyes, besonders von v. Dungern & Coca. (Vgl. hierzu auch Bang, Bang & Overton.) Wenn auch an und für sich der Mangel an Bindung noch keineswegs gegen die Ambozeptornatur zu sprechen geeignet scheint, so wird man bei der eigenartigen Wirkungsart, welche dem Cobragift überhaupt zukommt, doch gut tun, diesen Fall des Zusammenwirkens zweier Komponenten mit Vorsicht zu betrachten.

Allerdings glaubten v. Dungern & Coca gerade auf Grund von Bindungsversuchen zu einer Differenzierung der durch Serumkomplement aktivierbaren Cobragiftkomponente von dem im Verein mit Lecithin wirkenden Prinzip gelangen zu können, indem sie angaben, daß die erstere Komponente von den Blutkörperchen im Gegensatz zum letzteren verankert wird. Daß dem nicht so ist, zeigten die sich insbesondere mit dieser Frage beschäftigenden Untersuchungen von Sachs, sowie von Morgenroth & Kaya. Zur Erklärung des Zusammenwirkens von Cobragift und aktivem Meerschweinchenserum bei der Hämolyse hat Sachs die Annahme diskutiert, daß das Meerschweinchenserum durch einen geringen Gehalt von Ambozeptor primär Hämolyse verursachen und die derart disponibel gewordenen Blutkörperchenlipoide die Aktivierung des Cobragiftes herbeiführen könnten. Es würde sich nach dieser Vorstellung um einen Circulus handeln, aus dem eine allmählich fortschreitende Hämolyse resultieren müßte. Allerdings widerspricht dieser Anschauung das Verhalten solcher Meerschweinchensera, welche augenscheinlich an und für sich eine hämolytische Wirkung nicht ausüben und trotzdem im Verein mit Cobragift Hämolyse bedingen (vgl. hierzu auch Morgenroth & Kaya). Indessen gelangten später auch v. Dungern & Coca auf Grund der von Sachs erhobenen Befunde und weiterer eigener Prüfungen zu einer Hypothese, in welcher sie annehmen, daß die Cobragift-Meerschweinchenserum-Hämolyse durch das Zusammenwirken eines komplexen Serumhämolysins mit dem Schlangengift zustande kommt. Zur Erklärung nehmen v. Dungern & Coca, abweichend von Sachs, an, daß zwar das Cobragift direkt auf die Blutkörperchen wirkt, aber in dem Sinne, daß es durch Lipasewirkung eine größere Empfindlichkeit gegenüber den komplexen Serumhämolysinen herbeiführt. Dabei setzt nach den genannten Autoren die Lösung des mit Cobragift vorbehandelten Blutes die stärksten Hämolysine des Serums voraus. Daß derartige Bindungsversuche durchaus nicht gesetzmäßig gelingen, könnte sich dann dadurch erklären, daß die Gegenwart des Serums als solchen eine vermehrte Aufnahme des Cobragiftes durch die roten Blutkörperchen herbeiführt. Wenn sich nun auch die im Verein mit Serum und mit Lecithin hämolytisch wirkenden Agentien des Cobra-

---

phile Ambozeptoren (durch andersartige Sera aktivierbar) unterscheiden. Die Ambozeptoren des Schlangenserums sind nach den genannten Autoren hingegen nur isokomplementophil. Ob es sich bei derartigen Wirkungen des Schlangengiftes wirklich um Ambozeptoren im engeren Sinne handelt, muß im allgemeinen dahingestellt bleiben und wäre für jede einzelne Kombination gesondert zu untersuchen.

giftes in bezug auf ihre Beziehungen zu den roten Blutkörperchen prinzipiell gleichartig verhalten und eine Bindung im allgemeinen nicht stattfindet, so haben andererseits die Versuche von Morgenroth & Kaya gezeigt, daß bei gewissen Eingriffen die beiden Funktionen der Giftlösungen sich different verhalten. Durch Erhitzen auf 70° verliert das Cobragift nämlich seine Fähigkeit im Verein mit Meerschweinchenserum hämolytisch zu wirken, während die durch Lecithin aktivierbare Komponente nur eine Verminderung ihrer Wirkung erleidet. Besonders eklatant sind die Unterschiede bei der Einwirkung von Alkali und besonders von Salzsäure. Beim Erhitzen in saurer Lösung bleibt die Aktivierbarkeit durch Lecithin quantitativ erhalten, während diejenige durch Meerschweinchenserum vollständig aufgehoben ist. Trotzdem tragen jedoch Morgenroth & Kaya Bedenken, zwei verschiedene Komponenten im Cobragift als Ursache für die beiden Aktivierungsarten anzunehmen, indem es den Autoren möglich erscheint, daß eine einheitliche Substanz durch gewisse Eingriffe ihre Aktivierbarkeit durch Komplement verliert, während sie zur Aktivierung durch Lecithin geeignet bleibt.

Daß jedenfalls bei der Aktivierung durch frisches Meerschweinchenserum Komplemente mitwirken, ergibt sich aus den älteren Untersuchungen von Kyes und Sachs, auf die hier verwiesen sei, sowie aus der von Sachs, wie auch von Morgenroth & Kaya ermittelten Tatsache, daß die antikomplementäre Wirkung, welche dem Cobragift nach den Untersuchungen von Flexner & Noguchi sowie von Noc zukommt (cf. hierzu auch Braun, Omorokow, Sachs & Omorokow, Ritz), auch dann in Erscheinung tritt, wenn lediglich die Kombination von Meerschweinchenserum und Cobragift das hämolytische System darstellt. Im gleichen Sinne sprechen die Angaben von Bezzola, v. Dungern & Coca, Browning & Mackie (vgl. bei den letztgenannten Autoren Angaben über unterschiedliches Verhalten der Komplementfunktionen bei der Cobragiftwirkung und bei der Aktivierung von Immunambozeptoren).

3. Lecithidbildung.

Das Zusammenwirken des Cobragiftes mit Lipoiden bedarf wegen der Eigenart seiner Erscheinung einer gesonderten Besprechung. Nachdem einerseits Flexner & Noguchi festgestellt hatten, daß Cobragift durch Serum aktiviert wird, und nachdem andererseits von Calmette gezeigt worden war, daß die aktivierende Wirkung des Serums in vielen Fällen beim Erhitzen auf 62° erhalten bleibt oder auch erst nach diesem Eingriff in Erscheinung tritt, hat Kyes folgenden für die weitere Analyse der hämolytischen Cobragiftwirkung grundlegenden Tatsachenkomplex entdeckt:

1. Alle Sera wirken nach Erhitzen auf 65—100° aktivierend,
2. die aktivierenden Stoffe des Serums sind alkohol- und ätherlöslich,
3. das Serum kann durch Lecithin ersetzt werden.

Daß die cobragiftaktivierende Funktion des Lecithins von der Komplementaktivierung verschieden ist, haben bereits Kyes und Sachs festgestellt, indem sich zeigte, daß die Hämolyse durch Cobragift und Lecithin relativ rasch und auch bei niedriger Temperatur erfolgt, daß die Funktion des Lecithins durch komplementschädigende Agentien (Papainverdauung, Säure, Alkali)-

nicht tangiert wird, daß andererseits Cholesterin die Aktivierung durch Lecithin hemmt.

Außer dem Lecithin wirken nach Kyes & Sachs das Kephalin, und in gewissem Grade Fettsäuren, Seifen, Chloroform, Olivenöl, nach P. Mayer auch Jecorin und Lecithinglukose aktivierend. Nach Noguchi sollte Triolein stärker wirken als Lecithin, jedoch handelt es sich bei seinen Versuchen um eine auffällig geringgradige Aktivierung durch Lecithin. Später fand Noguchi selbst ein anderes Trioleinpräparat ganz inaktiv. Ebensowenig konnten Angaben, nach denen gewisse Fettsäuren und lösliche Seifen Cobragift stärker aktivieren sollten als das Lecithin, bestätigt werden (vgl. hierzu auch Manwaring).

Natürlich muß man, um ein Urteil über die aktivierende Wirkung verschiedener Stoffe zu erhalten, die hämolytische Wirkung derselben mit und ohne Cobragift vergleichen. In dieser Hinsicht dürften aber die Lecithinpräparate, sowie nach Kyes auch das Kephalin alle anderen geprüften Agentien erheblich übertreffen. Die aktivierende Wirkung des Kephalins konnte Meyerstein nicht bestätigen.

Bang fand rein dargestelltes Lecithin ohne aktivierende Wirkung; er schließt daraus, daß Lecithin im chemischen Sinne kein Aktivator ist, und fand die größte Aktivatormenge in der Kephalinfraktion, bemerkt aber, daß mehrere Tatsachen gegen die Aktivatornatur des Kephalins sprechen. Es erübrigt sich an dieser Stelle auf diese rein lipoid-chemischen Betrachtungen näher einzugehen, zumal einerseits Bang zu einer chemischen Charakterisierung des Aktivators nicht gelangt ist, andererseits die Lecithinpräparate des Handels nach wie vor die geeignetsten und wirksamsten Aktivatoren darstellen und endlich das aus dem Zusammenwirken des Handelslecithins mit dem Cobragift resultierende hämolytische Produkt eine, wie noch zu erörtern sein wird, chemisch als Monofettsäurelecithin wohl definierbare Substanz ist.

Was die aktivierende Wirkung von Seifen und Fettsäuren anlangt, so haben bereits Kyes & Sachs auf die Möglichkeit hingewiesen, daß die aktivierende Wirkung dieser Substanzen eine indirekte sein könnte, indem durch ihre Gegenwart das in den Blutkörperchen vorhandene Lecithin in einen dispositionsfreieren Zustand übergeführt wird. v. Dungern & Coca glauben hingegen auf Grund ihrer Versuchsergebnisse, daß durch Zusatz von Oelsäure oder Oelseife die Löslichkeitsverhältnisse für das Schlangengift sich ändern und dementsprechend die Aufnahme des Cobragiftes in die Blutkörperchen erleichtert wird. Möglicherweise entspricht daher der Vorgang der Aktivierung durch Seife und Oleinsäure im salzhaltigen Milieu demjenigen der Cobragiftwirkung (ohne Aktivatoren) auf direkt empfindliche Blutkörperchen, resp. demjenigen der Hämolyse unempfindlicher Blutkörperchen in Rohrzuckerlösung.

Da nach den Untersuchungen von Kyes die Lipoide, insbesondere Lecithinpräparate als Aktivatoren des Cobragiftes fungieren, können selbstverständlich ebenso wie das Blutserum*) auch lipoidhaltige Körperflüssigkeiten oder Organextrakte die Hämolyse im Verein mit Cobragift herbeiführen. Gesondert zu betrachten ist dabei die bereits erörterte Hämolyse durch das Zusammenwirken von Cobragift

---

*) Angaben über stärkere aktivierende Wirkung durch das Serum neugeborener Tiere als durch das Serum Erwachsener siehe bei Sachs.

und Serumkomplementen. Die Aktivierung durch Serumlipoide ist hingegen im allgemeinen charakterisiert durch die Thermo- resp. Koktostabilität der Wirkung, wie auch durch die Löslichkeit der wirksamen Stoffe in Alkohol-Aether *).

Nach NOGUCHI hat man zwischen den Aktivatoren im frischen und erhitzten (65 ⁰ und höher) Serum zu unterscheiden. Für die Aktivierung durch frisches Serum (Extrahierbarkeit durch Aether) sollen Fettsäuren und Seifen maßgebend sein (ebenso wie nach NOGUCHI für die direkte Empfindlichkeit der Blutkörperchen), für die Aktivierung durch erhitztes Serum (Extrahierbarkeit durch heißen Alkohol), dagegen Lecithin, resp. Lecithin-Eiweißverbindungen. NOGUCHI differenziert diese beiden Formen der Serumaktivierung durch den verschiedenen Einfluß von Calciumchloridlösungen, welche die Aktivierung durch frisches Serum ebenso wie durch Seifen und Fettsäuren hemmen, diejenige durch Lecithin und erhitztes Serum jedoch unbeeinflußt lassen (vgl. hierzu auch v. DUNGERN & COCA, BANG). Eine derartige dualistische Auffassung ist möglich, ohne daß man deshalb der wesentlichen Rolle des Lecithins eine Bedeutung abzusprechen braucht. Denn man kann sich ja die Funktion frischer Sera ebenso wie diejenige der Fettsäuren und Seifen als eine indirekte, wesentlich die Aufnahme des Cobragiftes vermittelnde vorstellen, eine Anschauung, die demnach einer Wirkung des Cobragiftes auf das Lecithin des Blutkörpercheninhaltes noch Raum läßt (cf. auch LANDSTEINER). Möglicherweise kommen auch verschiedene Giftkomponenten für die einzelnen Formen der Aktivierung (a. durch Komplemente, b. durch Fettsäuren und Seifen [aktive, nicht komplementartig wirkende Sera], c. durch Lecithin, resp. erhitzte Sera) in Betracht. Notwendig dürfte eine derartige pluralistische Betrachtung vorläufig aber nicht erscheinen. Daß zudem — wenigstens bei manchen Serumsorten — eine direkte fermentative Einwirkung des Cobragiftes auf Serumbestandteile stattfindet, zeigen die Angaben DELEZENNES & LEDEBTS, nach denen beim vorherigen geeigneten Digerieren von Cobragift und Pferdeserum (vor dem Blutzusatz) die Hämolyse erheblich stärker ist, als beim sofortigen Mischen mit Blut. Nach NOGUCHI ist nur das Hundeserum auch im frischen Zustande imstande, durch den Lecithingehalt aktivierend zu wirken (keine Hemmung durch $CaCl_2$).

Daß auch die Milch (Ziege), wenn auch erst nach dem Erhitzen auf 100⁰, sowie die Galle aktivieren, haben KYES & SACHS gezeigt. Ebenso können auch lackfarbene Lösungen aus roten Blutkörperchen aktivierend wirken (KYES, KYES & SACHS). Daß ferner Organextrakte, insbesondere alkoholische entsprechende Funktionen besitzen, ergibt sich aus den Angaben von BROWNING, CRUICKSHANK & MC KENZIE, v. ZUBRZYCKI **). Besonders gut eignen sich, wie man nach dem reichlichen Lecithingehalt von vorneherein erwarten kann, zur Aktivierung des Cobragiftes Ovovitellin, resp. Eidotterextrakte (cfr. hierzu NOGUCHI, BANG, DELEZENNE und LEDEBT).

---

*) Eine Thermolabilität der Wirkung braucht an und für sich nicht unbedingt gegen die Lipoidnatur der wirksamen Stoffe zu sprechen. KYES & SACHS haben nämlich gezeigt, daß aktivierende Gemische von Lecithin und Hämoglobin durch Erhitzen auf 62⁰ inaktiviert werden und hierfür eine Kuppelung des Hämoglobins an das Lecithin verantwortlich gemacht. In gleicher Weise können unter Umständen auch im Serum thermolabile Lipoidwirkungen zur Beobachtung gelangen (cf. auch NOGUCHI).

) Ueber hämolytische Wirkung von Milzextrakten nach intravenöser Cobragiftinjektion vergl. **NOLF.

Was nun das Zusammenwirken von Schlangengift und Lecithin insbesondere bei der Hämolyse anlangt, so spielen hierbei die quantitativen Verhältnisse eine große Rolle. Wie KYES & SACHS gezeigt haben, wird in gewissen Grenzen um so weniger Lecithin zur Hämolyse benötigt, je mehr Gift vorhanden ist (cf. hierzu auch NOGUCHI). Bei einem Cobragiftüberschuß tritt jedoch eine Steigerung des Lecithinbedarfs ein. Ebenso kann die Hämolyse der an und für sich dem Cobragift gegenüber empfindlichen Blutarten durch einen Giftüberschuß gehemmt werden.

KYES & SACHS haben den Vorgang durch eine Ablenkung, resp. Verteilung des Lecithins, resp. der in manchen roten Blutkörperchen disponiblen lipoidartigen Endoaktivatoren durch einen Cobragiftüberschuß erklärt, während NOGUCHI (cf. hierzu auch STEPHENS & MYERS) für die Ueberschußhemmung eine zweite im Cobragift vorhandene Komponente (neben dem lytischen Prinzip) verantwortlich macht. Es sei in dieser Frage auf die Originalarbeiten verwiesen; erwähnt sei hier nur die Tatsache, daß nicht nur zwischen den einzelnen Blutarten, sondern auch zwischen individuell verschiedenen Proben ein und derselben Blutart, wie KYES & SACHS gezeigt haben, weitgehende quantitative Differenzen in bezug auf das Hemmungsphänomen bestehen.

Die Untersuchungen von KYES haben ergeben, daß beim Zusammenwirken von Cobragift und Lecithin in vitro ein hämolytisches Reaktionsprodukt entsteht, welches sich markant von den Eigenschaften der beiden Ausgangskomponenten unterscheidet. Man verfährt zur Herstellung der hämolytischen Substanz nach dem von KYES ausgearbeiteten, von MANWARING und SACHS modifizierten Verfahren zweckmäßig folgendermaßen:

$^1/_2$-proz. wäßrige Lösungen von Cobragift werden mit der gleichen Menge 20-proz. Lösung von Lecithin in Chloroform geschüttelt. Die sich dabei bildende Säure wird durch wiederholten Zusatz von Natronlauge so lange abgestumpft, bis eine weitere Säurebildung nicht mehr wahrzunehmen ist, und schließlich wird die gesamte zugefügte Alkalimenge durch Salzsäure neutralisiert*). Sodann wird der Emulsion $^1/_5$ ihres Gesamtvolumens Alkohol hinzugefügt. Es entsteht derart ein leicht zentrifugables Gemisch, aus dem sich auch beim Stehen im Scheidetrichter die Chloroformschicht rasch und klar sedimentiert.

Die derart erhaltene Chloroformschicht wird durch mehrfaches Schütteln mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und durch 10 Teile wasserfreien Aethers bei -10^0 gefällt. Der erhaltene Niederschlag wird in Alkohol aufgenommen und das alkoholische Filtrat wiederum durch Aether gefällt.

Nach dem Trocknen des gereinigten Niederschlags resultiert ein schneeweißes Präparat, das sich vom Cobragift durch die Löslichkeit in Alkohol und Chloroform, vom Lezithin durch die Löslichkeit in Wasser und die Unlöslichkeit in Aether unterscheidet.

Zur raschen Gewinnung geringer Mengen der gleichen Substanz kann man nach KYES auch gleiche Teile 4-proz. wäßriger Cobragiftlösung und 20-proz. methylalkoholischer Lecithinlösung mehrere Stunden unter wiederholtem Umschütteln bei 37^0 digerieren, sodann mit 10 Teilen absoluten Alkohols vom Niederschlag abzentrifugieren und das Filtrat mit Aether ausfällen.

Die derart erhaltene stark und rasch hämolytisch wirkende Substanz (die hämolytische Dosis beträgt in der Regel 0,05—0,025 mg

---

*) Es kann dabei sofort nach dem Herstellen des Gemisches der Säuregrad festgestellt (5 ccm der Emulsion + 5 ccm Amylalkohol + 10 ccm Aethylalkohol, Titrieren mit $^1/_{10}$ n-Natronlauge gegen Phenolphthalein) und zur Hälfte neutralisiert werden. Nach je 2 Stunden langem Schütteln im Schüttelapparat wird in gleicher Weise verfahren, bis die Azidität eine Zunahme nicht mehr erfährt. Eine Unterbrechung der Prozedur von einem Tag zum anderen ist belanglos.

für 1 ccm 5-proz. Blutaufschwemmung) hat KYES als „Cobralecithid“ bezeichnet, weil er sie als ein synthetisches unter Fettsäureabspaltung aus Cobragift und Lecithin entstandenes Produkt auffaßte*). Da zudem KYES mit den von ihm hergestellten Lecithidpräparaten immunisatorisch ein Antiserum erzeugen konnte, das sowohl die Wirkung des Lecithids, wie auch diejenige des nativen Cobragiftes neutralisierte, vindizierte er dem fertigen Cobralecithid Toxinnatur, erblickte in der Verbindung Cobragift-Lecithin ein Analogon des Ambozeptor-Komplementkomplexes bei der Serumhämolyse und glaubte daher in der gelungenen Darstellung des Cobralecithids einen Beweis für den Wirkungsmechanismus der komplexen Serumhämolysine im Sinne der Ambozeptortheorie erblicken zu dürfen. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die Herstellung der Schlangengiftlecithide zu derartigen theoretischen Schlußfolgerungen nicht berechtigt.

Durch die Untersuchungen von KYES war zwar Anschauungen, nach denen es sich bei der Cobragift-Lecithinreaktion um einen reversiblen Prozeß oder um einfache Adsorptionsvorgänge resp. Kolloidreaktionen handeln sollte (cf. hierzu ARRHENIUS, MADSEN & NOGUCHI, BREDIG, MICHAELIS & RONA), der Boden entzogen worden. Denn die von LÜDECKE unter WILLSTÄTTERS Leitung vorgenommene chemische Analyse der KYESschen Lecithide hatte ergeben, daß es sich um ein einheitliches analysenreines Präparat handelt, dessen Werte mit denjenigen eines Monofettsäurelecithins gut übereinstimmten**). Nach Feststellung dieser Tatsachen konnte es sich also nur bei dem Cobralecithid entweder um einen reinen Abkömmling des Lecithins, durch fermentative Einwirkung des Cobragifts entstanden, handeln, eine Anschauung, die in der Tat von LÜDECKE vertreten wurde, oder aber um eine Verbindung dieses Lecithinabkömmlings mit einem Cobragiftbestandteil, was KYES auf Grund der schon erwähnten, von ihm erhobenen Befunde annehmen zu müssen glaubte.

Die weitere Forschung hat der Auffassung von LÜDECKE recht gegeben. Die Untersuchungen v. DUNGERNS & COCAS haben es wahrscheinlich gemacht, daß die Schlußfolgerungen von KYES, auf Grund deren er das Cobralecithid als Toxin ansprach, irrtümlich waren. Die genannten Autoren haben nämlich nachgewiesen, daß die Versuche, aus denen KYES auf die gelungene Erzeugung von Antikörpern des Cobralecithids schloß, nicht eindeutig waren. Sie konnten zeigen, daß die immunisatorisch erhaltenen Antikörper, die auch sie nachweisen konnten, nicht gegen das hämolytische Reaktionsprodukt, sondern gegen natives Cobragift, welches den damals verwendeten Präparaten noch beigemengt war, gerichtet sind. Wurden diese Cobragiftbeimengungen durch Kochen der Lecithidlösungen eliminiert, so waren die Unterschiede zwischen normalem und Immunserum vollständig aufgehoben.

---

*) MORGENROTH bezeichnete die mutmaßlichen Toxin-Lecithinverbindungen als „Toxolecithide“, ihre in den Giftlösungen vorhandenen natürlichen Vorstufen als „Prolecithide“.

**) In dem Aether, in dem das Lecithid gefällt war, hat LÜDECKE die abgespaltene Fettsäure nachgewiesen. Daß Schlangengift auf Fett und Lecithin im Sinne der Säurebildung wirkt, ergibt sich auch aus den Arbeiten von NEUBERG und ROSENBERG.

v. DUNGERN & COCA haben mit Recht darauf hingewiesen, daß bei diesen Versuchen Antikörper des Lecithids nur dadurch vorgetäuscht wurden, daß das auf 64° erhitzte Kaninchenserum, das in den KYESschen Versuchen als Antikörperträger fungierte, gleichzeitig einen Aktivator des Cobragiftes darstellt. Es trifft daher auch nicht zu, daß, wie es KYES annahm, die hemmende Funktion, welche das aktive Serum gegenüber der Lecithidwirkung ausübt, nach dem Erhitzen schwindet; vielmehr wird dieselbe infolge der erst durch das Erhitzen des Serums manifest werdenden Aktivierung der Cobrabeimengungen larviert. Bei Verwendung des Antiserums aber bleibt diese aktivierende Wirkung aus, weil die Cobragiftbeimengungen gleichzeitig durch die vorhandenen Antikörper neutralisiert werden. Ist somit durch die Untersuchungen v. DUNGERNS & COCAS erwiesen, daß die Antikörper, welche KYES, sowie v. DUNGERN & COCA in den durch Lecithidimmunisierung gewonnenen Antiseris studierten, Antikörper des nativen Cobragiftes darstellen, so könnte man zwar zunächst noch annehmen, daß die Differenzen, welche KYES zwischen dem Verhalten der Cobraantikörper im CALMETTEschen (von Pferden gewonnenen) Serum und der von Kaninchen durch Lecithidimmunisierung erhaltenen Antisera annehmen zu müssen glaubte, zu Recht bestehen. Nach den Angaben von KYES werden nämlich Lecithidpräparate, gegen welche die Lecithidimmunsera wirksam sind, durch CALMETTEsches Serum nicht oder nur in geringem Grade beinflußt. Diese Verhältnisse dürften aber unter der Annahme einer prinzipiellen Identität der beiden Antikörper dadurch eine hinreichende Erklärung finden, daß sich das Pferdeserum, welches die CALMETTEschen Antikörper trägt, in den untersuchten Kombinationen nicht oder nur in geringfügigem Grade zur Aktivierung der Cobrabeimengungen geeignet erweist. Dadurch spielt beim CALMETTEschen Serum die Quote des nativen Cobragiftes bei der Hämolyse nur eine mehr oder weniger geringe Rolle, während sie bei Verwendung des erhitzten Kaninchenserums, wie v. DUNGERN & COCA gezeigt haben, markant interferiert.

Den Befunden v. DUNGERNS & COCAS entsprechen negative Lecithidimmunisierungsversuche von MORGENROTH & KAYA, sowie ausgedehnte Immunisierungen von Kaninchen, Hühnern und Gänsen, welche vom Referenten mit den nach dem Verfahren von KYES-MANWARING hergestellten cobrafreien Lecithidpräparaten vorgenommen wurden (cf. MANWARING). Dem KYESschen Lecithidpräparat kann daher eine Toxinnatur nicht mehr zugesprochen werden.

Es hat sich also die von LÜDECKE vertretene Auffassung, nach welcher das aus dem Zusammenwirken von Cobragift und Lecithin resultierende Reaktionsprodukt ein Lecithinderivat ist, als richtig erwiesen. Auch v. DUNGERN & COCA haben sich in diesem Sinne ausgesprochen und das hämolytische Endprodukt als „Desoleolecithin" bezeichnet. MANWARING hat sodann in umfassenden Untersuchungen den Nachweis geliefert, daß das in geeigneter Weise hergestellte Cobralecithid frei von Cobragiftbeimengungen erhalten werden kann, und daß entsprechend dem fermentativen Charakter des Prozesses ein Cobragiftverbrauch nicht stattfindet*). Es gelang MANWARING das wirksame Prinzip des Cobragiftes nach der Einwirkung auf das Lecithin wiederzugewinnen und trotzdem aus den giftfreien Lösungen das typische Lecithidpräparat zu isolieren. Auch ließ sich das Cobragift aus der Chloroformschicht durch Schütteln mit physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz von Oelsäure sowie als alkoholunlösliche

---

*) Hierdurch dürften sich auch Versuche von MORGENROTH & KAYA erklären, in denen sich ergab, daß Gemische von Cobragift und Lecithin nach der Hämolyse bei Prüfung unter Lecithinzusatz keine Abnahme an hämolytischer Kraft aufwiesen. Während MORGENROTH & KAYA dazu neigten, auf mangelnde Bindung des Lecithids zu schließen, handelt es sich offenbar auch hier wesentlich um die Demonstration der Tatsache, daß ein Cobragiftverbrauch nicht stattfindet.

Fraktion durch Alkoholfraktionierung der Chloroformschicht wiedergewinnen, und zwar entweder in dem durch direkte Alkoholfällung erhaltenen Niederschlag oder im Aetherpräzipitat aus der Chloroformschicht oder in Rückständen der Aether-Chloroformlösungen.

Auf Grund dieser Befunde, aus denen hervorging, daß ein Verbrauch des Cobragifts bei der Lecithidbildung nicht stattfindet, hat sich Manwaring der von Lüdecke, sowie v. Dungern & Coca vertretenen Anschauung angeschlossen. Der Vorgang der Lecithidbildung ist danach als ein fermentativer und das Cobralecithid als Monofettsäurelecithin zu betrachten. Da jedoch das außerordentliche Vermögen, den hämolytischen Lecithinabkömmling zu bilden, wesentlich den Schlangengiften eigentümlich ist und das Cobragift andererseits nur eine geringgradige Verseifung der wahren Fette bewirkt (vgl. hierzu Neuberg & Rosenberg, Friedemann), hat Manwaring das eigenartige Ferment des Cobragiftes als „Lecithinase“ bezeichnet.

Es steht jedoch, wie Manwaring ausgeführt hat, der Annahme nichts entgegen, daß bei der Einwirkung des Cobragiftes auf Lecithin primär eine in Chloroform lösliche Verbindung der Lecithinase mit dem Lecithid (unter Abspaltung eines Fettsäurerestes) entsteht, aus welcher sekundär durch Einwirkung von Alkohol oder auch Aether das Monofettsäurelecithin isoliert wird. Demgemäß gelingt es auch durch Zusammenwirken des hämolytischen Produkts mit der Lecithinase den in Chloroform löslichen Komplex wieder zu erhalten.

Daß das als „Lecithinase“ bezeichnete fermentative Prinzip ein Antigen darstellt, ergibt sich aus der Fähigkeit, Antikörper zu erzeugen und durch sie neutralisiert zu werden. Von den Fermenten im allgemeinen dürfte sich die Cobra-Lecithinase durch ihre relativ hochgradige Eignung, als Antigen zu wirken, wie auch durch ihre ausgeprägte Stabilität unterscheiden.

Der vollständig negierende Standpunkt, welchen Bang gegenüber diesen Feststellungen und Anschauungen einnehmen zu müssen glaubte, ist, wie v. Dungern & Coca, Manwaring & Sachs gezeigt haben, hinfällig. Es kann dabei von der rein lipoidchemischen Betrachtung abgesehen werden. Bang bestreitet zwar, daß das Lecithin im chemischen Sinne überhaupt einen Aktivator darstellt, zieht aber doch auch für seine Untersuchungen die Handelslecithinpräparate wesentlich als Aktivatoren heran und läßt es nur dahingestellt, welche Substanz im Handelslecithin der Aktivator ist. Nach seiner Ansicht stellen die Handelspräparate, insbesondere das zu Untersuchungen vielfach benutzte Agfa-Lecithin, Substanzen dar, die der Darstellung nach (Cadmium-Chlorid-Verfahren) nur ein Molekül Fettsäure enthalten*). Ohne auf diese Frage näher einzugehen, sei betont, daß es für die biologische Betrachtung des Vorgangs unwesentlich ist, ob das hämolytische Endprodukt aus Lecithin oder einer im Handelslecithin vorhandenen, vorläufig nicht zu charakterisierenden Substanz entsteht.

---

*) Im Gegensatz hierzu ist erst jüngst von der das Agfalecithin herstellenden Seite durch Altschul mitgeteilt worden, daß die Angabe Bangs über die Herstellung des Präparats nicht zu Recht besteht, daß es sich vielmehr um ein reines Extraktionsverfahren unter Vermeidung jeder Anwendung von Metallsalzen oder sonstiger chemische Umsetzungen des Lecithins bewirkender Reagentien handelt. Bang hat demgegenüber erwidert, daß dadurch noch nicht erwiesen sei, daß das Agfalecithin ein natives Phosphatid darstellt.

Bei der Fermentnatur, welche der Cobragiftwirkung zukommt, kann es nicht überraschen, daß sich geringe Mengen der dem Cobralecithid entsprechenden Substanz bereits in Handelspräparaten vorfinden, wie das v. Dungern & Coca, wie auch Bang in bezug auf die Löslichkeitseigenschaften gezeigt haben. Die Schlußfolgerung von Bang, daß derartige Beimengungen als Verunreinigungen des Cobralecithids eine Rolle spielen müßten, ist jedoch nicht ohne weiteres stichhaltig (vgl. hierzu Manwaring & Sachs), da es sich insbesondere nach den Ausführungen von Manwaring offenbar um identische Stoffe handelt und eine geringgradige Lecithidbildung augenscheinlich auch spontan erfolgen kann. Wenn Bang trotzdem auf Grund primären Vorhandenseins ätherfällbarer Beimengungen im Lecithin das Cobralecithid als eine einfache Adsorptionsverbindung im Sinne der Lecithinglukose etc. auffassen will und die Fermentnatur des Cobragiftes bestreitet, so ist diese Ansicht durch die experimentellen Untersuchungen unhaltbar geworden. Einerseits gelingt, wie v. Dungern & Coca, Manwaring eingehend gezeigt haben, die Lecithidbildung auch aus den von ätherfällbaren Beimengungen befreiten Lecithinpräparaten in typischer Weise, andererseits enthält die durch chemische Elementaranalyse und biologische Wirkung einheitlich charakterisierte Substanz (das Cobralecithid oder Monofettsäurelecithin) bei geeigneter Darstellung überhaupt kein Cobragift.

Bang erblickt schließlich darin, daß viele Blutarten in physiologischer Kochsalzlösung, resp. die in diesem Medium unempfindlichen in Rohrzuckerlösung durch Cobragift allein gelöst werden, einen schroffen Widerspruch zur Fermentnatur des Cobragiftes. Auch diese Schlußfolgerung muß unbegründet erscheinen. Denn es handelt sich nach der Auffassung von Kyes & Sachs bei der verschiedenen Empfindlichkeit der einzelnen Blutarten um Differenzen in der Speicherung der vom Gift anzugreifenden Zellbestandteile, und wenn man auch mit Bang die Bedeutung der Salze für die Giftaufnahme und Giftspeicherung als wesentlich erachtet, so schließt das keineswegs aus, daß die Hämolyse durch Cobragift ohne Aktivatorenzusatz erst durch die Reaktion mit den intercellulär gelegenen Lipoiden im Sinne von Kyes & Sachs zustande kommt.

Bang gelangt nun auf Grund seiner interessanten, zum Teil schon erwähnten Untersuchungen über den Einfluß der Salze, Säuren und Basen auf die Blutkörperchen und die Schlangengifthämolyse zu der Anschauung, daß das Lecithin bei der Hämolyse an und für sich unempfindlicher Blutarten in NaCl-Lösung wesentlich eine indirekte Rolle spielt. Nach Bang kommt dem Lecithin zunächst die Bedeutung zu, die hemmende Wirkung, welche das Kochsalz resp. die Natrium-Ionen gegenüber dem Cobragift ausüben, zu paralysieren. Nun kommt man aber auch nach Bang mit der Annahme der einfachen Aufnahme des Cobragiftes durch das Alkali der Lipoidmembran, die ja der Autor als Ursache der direkten Empfindlichkeit gegenüber Cobragift ansieht, zur Erklärung der Cobragifthämolyse nicht aus. Denn einerseits kann nach Bang Bindung des Cobragiftes in Rohrzuckerlösung ohne Hämolyse eintreten, andererseits wird die Hämolyse des Rohrzuckerblutes gleichfalls durch Lecithin erheblich verstärkt*). Bang vindiziert daher dem Lecithin noch die Rolle, das Gift von dem Blutkörperchenalkali auf einen zweiten Blutkörperchenbestandteil überzuführen, der wesentlich für die Hämolyse ist. Beim

*) Die Hämolyse durch Cobragift und Lecithin ist in Rohrzuckerlösung, wie bereits v. Dungern & Coca gezeigt haben, stärker, resp. rascher als in physiologischer Kochsalzlösung.

Kochsalzblut soll außerdem auch das Lecithin als solches zur Hämolyse beitragen, so daß Bang zum Teil sogar von einer „Summation der beiden Einzelwirkungen“ spricht. Auf die von Bang angestellten Versuche im einzelnen einzugehen, würde hier zu weit führen. Erwähnt sei nur, daß Bang auch der Lipoidlöslichkeit des Giftes eine Bedeutung zuspricht und als letzte Ursache der Cobragifthämolyse ein Durchlässigwerden der Blutkörperchen für Salze resp. Rohrzucker infolge von Aenderungen der Zusammensetzung der Lipoidmembran annimmt.

Wesentlich in bezug auf die Frage der Lecithidbildung ist die Anschauung Bangs, daß das Gift vom Lecithin aufgenommen und auf Blutkörperchen übergeführt wird, und daß er ein hämolytisches Reaktionsprodukt überhaupt nicht anerkennt. Es soll durchaus nicht bestritten werden, daß die Rolle des Lecithins im Reagenzglasversuch bei dem Einwirken im Verein mit Cobragift auf rote Blutkörperchen eine mehrfache sein kann. Daß mehr Faktoren bei der Hämolyse durch Cobragift und Lecithin zur Geltung kommen, als bei der Hämolyse durch isoliertes Lecithid, ergibt sich schon daraus, daß bei der Lecithidbildung Fettsäuren frei werden und diese ihrerseits an sich hämolytisch wirken und die Wirkung des Cobragiftes beeinflussen können. Es steht zudem nichts im Wege, dem Lecithin im Sinne Bangs auch die Rolle eines Transportmittels zuzusprechen und dementsprechend bei der Hämolyse durch Cobragift und Lecithin einerseits Lecithidbildung aus dem Lecithin, andererseits Wirkung des durch den Lecithinzusatz aufgenommenen Cobragiftes auf die Blutkörperchenlipoide anzunehmen, also eine Kombination von extra- und intracellulärer Cobragiftwirkung zu supponieren. Die Ansicht Bangs aber, daß das Cobragift nicht direkt auf das Lecithin im Sinne einer Hämolysinbildung einwirkt, steht in schroffem Widerspruch zu den Tatsachen. Denn die Bildung der hämolytischen Reaktionsprodukte ist keine Hypothese, sie ist vielmehr jederzeit ohne weiteres nachweisbar, und es genügt hierzu bereits, Gemische von Lecithin und Cobragift vor dem Blutzusatz eine Zeit lang unter geeigneten Bedingungen digerieren zu lassen, um an dem rascheren Ablauf der Hämolyse zu erkennen, daß eine Reaktion stattgefunden hat.

Der fermentative Charakter der Cobragiftwirkung ist übrigens auch in interessanten Versuchsreihen von Delezenne & Ledebt voll und ganz anerkannt worden*). Von Interesse ist dabei zunächst die Angabe der Autoren, daß Gemische von Cobragift und Pferdeserum resp. Eidotter beim Digerieren vor dem Blutkörperchenzusatz nicht unerheblich stärker wirken als bei sofortigem Zufügen des Blutes, eine Tatsache, die im Sinne Bangs schwerlich eine Erklärung finden dürfte**). Während nun bei Verwendung von Eidotter die erworbene

*) In den Arbeiten der genannten Autoren ist auch über die Isolierung des aus dem Zusammenwirken von Eidotter und Cobragift resultierenden hämolytischen Produkts berichtet, dessen Eigenschaften mit denjenigen des Kyesschen Cobralecithids durchaus übereinstimmen.

**) Andererseits ist die sofort eintretende Hämolyse bei Zusatz von Blut zu bereits digerierten Gemischen von Cobragift und Lecithin (eigene Erfahrungen) unter Umständen geringer, als die Hämolyse in entsprechenden Gemischen, denen von Anfang an Blut zugesetzt wurde, nach gleichem Zeitintervall. Offenbar kommen hierbei sekundäre Momente, wie Hemmung der Lecithidwirkung durch Lecithin, Freiwerden der Lecithinase nach Aufnahme der Lecithidkomponente durch die Blutkörperchen (Manwaring), vielleicht auch weitere Spaltung des Lecithids (siehe später) in Betracht.

hämolytische Wirkung bestehen bleibt, büßen die hämolytisch gewordenen Gemische von Cobragift und Pferdeserum mit der Zeit ihre hämolytische Funktion wieder ein. Diese 2. Phase wird nach den Angaben der Autoren von einer Trübung begleitet, und das resultierende Präzipitat soll fast ganz aus Kalkseifen bestehen. Als Ursache erblicken Delezenne & Ledebt eine weitere Spaltung des primär gebildeten Hämolysins durch das Zusammenwirken von Cobragift und gewissen dialysablen Serumbestandteilen, deren Wirkung durch Natriumcitrat und Natriumoxalat gehemmt werden kann. Das Wesen dieser 2. Phase des Prozesses besteht nach Delezenne & Ledebt in einer Abspaltung der gesättigten Fettsäuren durch fermentatives Zusammenwirken des Cobragiftes mit gewissen Serumsubstanzen als Cofermenten, wobei sich durch den Kalkgehalt des Serums unlösliche Kalkseifen bilden. Herr Stabsarzt Kudicke hat nun, veranlaßt durch diese Mitteilung, Versuche über den Einfluß von Kalksalzen (Calciumchlorid) auf die Cobragifthämolyse angestellt und dabei gefunden, daß die Hämolyse durch Cobragift und Lecithin durch die Gegenwart von Kalksalzen eine nicht unerhebliche Beschleunigung und Verstärkung erfährt. Es liegt daher nahe, anzunehmen, daß auch die 1. Phase der Fettsäureabspaltung, welche zum hämolytischen Monofettsäurelecithin führt, durch Kalksalze in starkem Maße begünstigt wird. Es gelang ferner, das isolierte Cobralecithid durch alleinige Einwirkung von Cobragift zu entgiften, ein Vorgang, der jedoch durch die Gegenwart von Kalksalzen verstärkt werden konnte. Man braucht daher wohl nicht, wie es Delezenne & Ledebt anzunehmen scheinen, besondere Cofermente für die 2. Phase der Entgiftung durch Cobragiftwirkung verantwortlich zu machen; vielmehr dürfte es genügen, die Elimination der durch Cobragiftwirkung freiwerdenden Fettsäuren in Form der unlöslichen Kalkseifen aus dem Reaktionsgemisch für die Verstärkung der Cobragiftwirkung sowohl im Sinne der Hämolysinbildung, als auch im Sinne der weiteren Entgiftung des Hämolysins anzusprechen.

Daß durch Abspaltung beider Fettsäurereste aus dem Lecithidmolekül die hämolytische Wirkung beseitigt wird, entspricht übrigens einer Angabe Manwarings, der ein als Cholinglyzerophosphat von der Firma Blattmann & Co. in den Handel gebrachtes und aus Eier-Lecithin gewonnenes Präparat frei von hämolytischer und cobragiftaktivierender Wirkung fand.

Auch diese neueren Feststellungen über die Bedeutung der Kalksalze für die Cobragift-Lecithin-Hämolyse scheinen uns durchaus für eine direkte zwischen beiden Komponenten stattfindende Reaktion zu sprechen. Denn das Calciumchlorid wirkt einerseits der hämolytischen Wirkung des Cobragiftes ohne Aktivatorzusatz, wie Noguchi für Kochsalzblut, Bang für Rohrzuckerblut gezeigt haben, und wie auch Herr Stabsarzt Kudicke für hinreichende $CaCl_2$-Konzentrationen bestätigen konnte, stärker entgegen als das Kochsalz (nach Bang infolge der Wirkung der Kationen auf das Cobragift). Andererseits sind aber geeignete Lösungen von Calciumchlorid der Hämolyse durch Cobragift und Lecithin günstiger als die physiologische Kochsalzlösung. Wenn man also mit Bang bei der direkten Cobragifthämolyse die Funktion des Calciumchlorids auf eine Hemmung der Aufnahme des Cobragiftes beziehen will, so muß man wohl annehmen, daß die Rolle des Lecithins mit einer Ueberführung des Cobragiftes auf die Blutkörperchen nicht erschöpft ist. Denn dieser

sollten die Kalksalze einen größeren Widerstand bereiten, als das Kochsalz. Tatsächlich hat auch Bang aus seinen Versuchen geschlossen, daß bei Gegenwart von Lecithin trotz Salzzusatz Gift unter Umständen sogar reichlicher aufgenommen wird, ohne daß Hämolyse eintritt. Nach Bang verbindet sich dabei ein Teil des Giftes mit dem vom Lecithin aufgenommenen Alkali und geht hieraus nicht auf den zweiten Rezeptor über. Solche cobrabeladenen Blutkörperchen werden glatt durch Zusatz von mehr Lecithin hämolysiert. Dieses letztere Lecithin nimmt also das Gift aus der Alkaliverbindung des Lecithins fort und führt es auf den zweiten Rezeptor über (Bang). Aber jedenfalls dürfte unter dieser Annahme eine günstigere Wirkung des Calciumchlorids gegenüber dem Kochsalz schwer verständlich erscheinen.

Allerdings zeigt das Verhalten der Kalksalze, wenn man die verschiedenen Angaben der Autoren vergleicht, ein wechselvolles Bild. Bereits von Noguchi ist aber hervorgehoben worden, daß das Calciumchlorid die Hämolyse durch Cobragift allein sowie bei Aktivierung durch Seifen oder Fettsäuren hemmt, dagegen diejenige durch Cobragift und Lecithin unbeeinflußt läßt. Nach den neueren Untersuchungen Kudickes hemmt zwar $CaCl_2$ in größeren Konzentrationen die Hämolyse des empfindlichen Kochsalzblutes, wirkt aber in kleinen Mengen gerade entgegengesetzt, und zwar in hohem Maße beschleunigend, eine Tatsache, die des Interesses nicht entbehrt. Während andererseits v. Dungern & Coca die Hämolyse durch Cobragift und Lecithin in Calciumchloridlösung geringer fanden, als in physiologischer Kochsalzlösung, hat Kudicke, wie erwähnt, entgegengesetzte Befunde erheben können. Auch Bang gibt an, daß Calciumchlorid unter gewissen Umständen eine die Hämolyse durch Cobragift und Lecithin befördernde Wirkung hat, und daß es jedenfalls bei Gegenwart von Lecithin, auch wenn keine Hämolyse eintritt, die Giftaufnahme nicht hindert. Andererseits konnte aber Bang bei geringen Lecithinmengen auch einen hemmenden Einfluß der Salze konstatieren, wobei Calciumchlorid das Kochsalz übertraf. Offenbar hängen die Verhältnisse einerseits von den quantitativen Bedingungen, andererseits auch von der Beschaffenheit der Lecithinpräparate weitgehend ab, da ja, wie schon erwähnt, bei der Hämolyse durch Cobragift und Lecithin verschiedene Momente in Betracht kommen können, einerseits die direkte Spaltung des Lecithins durch Cobragift, für welche der Kalkgehalt des Mediums (vielleicht auch innerhalb der Blutkörperchen) ein Beförderungsmittel zu sein scheint, andererseits die durch die Gegenwart der Lipoide veranlaßte Aufnahme des Cobragiftes durch die Blutkörperchen, auf welche, wie man nach den Untersuchungen Noguchis und Bangs annehmen darf, Calciumchlorid als ein Hemmnis wirkt.

Wenn wir nach diesen Ausführungen die Erfahrungen über das Wesen der Cobragifthämolyse zusammenfassen, so ergibt sich, daß nicht alle Formen der hämolytischen Cobragiftwirkung absolut geklärt erscheinen. So dürfte insbesondere die Hämolyse, welche durch das Zusammenwirken von Cobragift mit echten Serumkomplementen veranlaßt wird, noch weiterer Analyse bedürftig erscheinen. Möglicherweise handelt es sich hierbei, worauf insbesondere die Versuche von Morgenroth & Kaya hindeuten (vgl. auch v. Dungern & Coca), um ein besonderes in der Cobragiftlösung vorhandenes Prinzip. Die durch das Zusammenwirken mit Lecithin entstehende Hämolyse er-

scheint nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse als die Folge eines fermentativen Prozesses, bedingt durch ein im Cobragift vorhandenes und als Lecithinase bezeichnetes Agens; das hämolytische Endprodukt, das Kyessche „Cobralecithid", imponiert mithin als ein Lecithinderivat (Monofettsäurelecithin)*). Trotz der Untersuchungen Bangs über die Bedeutung der Elektrolyte für die Cobragifthämolyse erscheint die Lecithinasewirkung mit den von Bang analysierten interessanten Verhältnissen durchaus vereinbar, indem es sich bei diesen Feststellungen an erster Stelle um die Aufnahme des Cobragiftes durch die roten Blutkörperchen und ihre Abhängigkeit von dem Milieu resp. der Beschaffenheit des Blutkörpercheninhaltes handelt. Auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials steht nichts im Wege, auch die direkte Hämolyse des Cobragiftes, sowie die Aktivierung durch Oelsäure und Seifen in letzter Hinsicht auf die Lecithinase zu beziehen, wenn man annimmt, daß das hämolytische Monofettsäurelecithin auch aus den Lipoiden des Blutkörpercheninhaltes durch Lecithinasewirkung entstehen kann, und daß für die Aufnahme der Lecithinase durch die Blutkörperchen sowohl die intracelluläre wie auch die extracelluläre Beschaffenheit des Mediums maßgebend sind.

Die Hämolyse durch das hämolytische Cobralecithid erstreckt sich natürlich auf alle Blutarten in gleicher Weise und ist durch ihren raschen Eintritt ausgezeichnet. Die hämolytische Wirkung des Lecithids ist in physiologischer Kochsalzlösung etwas stärker als in Rohrzuckerlösung (v. Dungern & Coca). Die wässerigen Lösungen des Cobralecithids sind wenigstens in stärkerer Konzentration im Gegensatz zu dem Verhalten des Cobragiftes koktostabil**), verdünnte Lösungen besitzen hingegen, wie neuere Untersuchungen von Herrn Stabsarzt Kudicke gezeigt haben, eine gewisse Labilität. Die hemmende Wirkung, welche Cholesterin der Hämolyse durch Cobragift und Lecithin (vgl. hierzu Kyes, Kyes & Sachs, Flexner & Noguchi, Minz) gegenüber ausübt, macht sich in geringerem Grade auch der Cobralecithidwirkung gegenüber geltend (Kyes)***).

Auf der Lecithinasewirkung beruht offenbar nicht nur die Cobragifthämolyse, sondern nach den Untersuchungen von Kyes in mehr oder weniger starkem Grade die Hämolyse durch Schlangengifte im allgemeinen (über das verschiedene Verhalten der einzelnen Schlangengifte gegenüber den Blutarten vgl. Kyes). Die Lecithidbildnng erstreckt sich aber nicht nur auf die Schlangengifte. Auch der Mechanismus der Hämolyse durch S k o r p i o n e n g i f t, auf dessen Verwandtschaft zu den Schlangengiften bereits die Antitoxinuntersuchungen Calmettes hinwiesen, ist ein ganz ähnlicher, und Kyes

*) Auf die von Kyes studierten Verhältnisse beim Zusammenwirken geringerer Lecithinmengen mit Cobragift soll hier nicht näher eingegangen werden. Nur sei darauf hingewiesen, daß die von Kyes vorgenommene Differenzierung von kompletten und inkompletten Lecithiden auf Grund der neu gewonnenen Kenntnisse entsprechend zu modifizieren sein dürfte.

**) Ueber Unterschiede im Verhalten des nativen Cobragiftes und des aus der Reaktion mit dem Lecithin resultierenden hämolytischen Produktes vergl. die Arbeiten von Morgenroth & Carpi, sowie Teruuchi.

***) Nähere Untersuchungen über die Cholesterinhemmung (auch gegenüber anderen Hämolysinen) siehe bei Hausmann, Abderhalden & le Count, Pascucci und anderen. Ueber Versuche, die durch Lecithide verursachten Anämien durch Cholestearindarreichung zu beeinflussen, vergl. Morgenroth und Reicher.

konnte mit Hilfe des Skorpionengiftes in entsprechender Weise ein Lecithid herstellen. Ebenso hat die Untersuchung der bereits durch die Arbeiten Langers bekannten hämolytischen Wirkung des Bienengiftes durch Morgenroth & Carpi zu einem ganz entsprechenden Ergebnis geführt*).

Zu den nach Art der Schlangengifte hämolytisch wirkenden Giften gehört augenscheinlich auch das Hämolysin des Trachinusgifts (Trachinus draco, Petermännchen), das nach den Untersuchungen Briots zu den echten Antigenen gehört und nicht an und für sich, wohl aber bei Zusatz von erhitztem Pferdeserum hämolytisch wirkt. Mitteilungen über direkte Empfindlichkeit gegenüber diesem Gift macht Evans (vgl. auch die Angaben von Cooke & Loeb über ähnliches Verhalten eines Eidechsenhämolysins, Heloderma suspectum)**).

Bezüglich der Frage, ob auch in den Sekreten höherer Tiere Hämolysine nach Art des Lecithids vorkommen, sei insbesondere auf die Arbeiten von Friedemann, Wohlgemuth, Neuberg & Reicher, Noguchi u. a. verwiesen. Die Untersuchungen behandeln die im Pankreasfistelsaft vorhandenen, durch Lipoide stark aktivierbaren Hämolysine***) und lassen es wahrscheinlich erscheinen, daß diese Formen der Hämolyse derjenigen durch Schlangengifte entsprechen. Möglicherweise sind auch die hämolytischen Stoffe der Organextrakte, wenigstens teilweise, durch fermentative Spaltung entstandene lecithidartige Substanzen, worauf Angaben von Friedemann, Noguchi, Morgenroth & Reicher u. a. hinweisen; aber außerdem kommen auch andere Faktoren (Seifen, Fettsäuren) für die hämolytische Organextraktwirkung in Betracht (cf. Morgenroth & Schäfer u. a.)†).

Einige weitere mit der Bildung toxischer Lecithide in Zusammenhang gebrachte Erscheinungen dürften jedoch nur als mehr oder weniger unvollständige Analogien formaler Art erscheinen, da sie das wesentliche biologische Charakteristikum, daß nämlich durch das Zusammenwirken zweier an und für sich völlig unwirksamer Komponenten ein biologisch wirksames Reaktionsprodukt entsteht, vermissen lassen. So kann die Aetherfällbarkeit des in Chloroform lös-

---

*) Daß das Bienengift zu den echten Toxinen gehört, erscheint durch die von Langer (vergl. hierzu auch Phisalix, Calmette) festgestellte Tatsache der Gewöhnung sehr wahrscheinlich, wenn auch ein Bericht über gelungene Antikörperbildung bisher nicht vorliegt.

Das von Bruck untersuchte und als „Culicin" bezeichnete hämolytisch wirksame Gift der Stechmücke (Culex pipiens) hat sich zur Antikörpererzeugung nicht geeignet erwiesen. Die Untersuchungen von Bruck haben auch keine Anhaltspunkte für eine Lecithinasewirkung oder eine komplexe Konstitution des Culicins ergeben. Das Mückengift besitzt nach Bruck außerdem eine urticariogene Wirkung, die in ihrem Verhalten gegenüber verschiedenen Eingriffen mit dem Hämolysin weitgehend übereinzustimmen scheint.

**) Verwiesen sei auch auf Angaben Kammanns über Hämolyse durch das Zusammenwirken von „Roggenpollentoxin" mit Lecithin und Serum (Bindung des in Roggenpollen enthaltenen Prinzips an die Blutkörperchen, keine Beeinflußbarkeit durch Antikörper). Eine erschöpfende Beurteilung dürfte kaum möglich sein.

***) Eine durch das Zusammenwirken von Pankreas- und Darmsaft vom Hund entstehende Hämolyse ist bereits von Delezenne beschrieben worden.

†) Verwiesen sei in diesem Zusammenhang auch auf die Analyse der durch Faust & Tallquist analysierten hämolytischen Bothriocephaluslipoide, vergl. hierzu auch Morgenroth & Reicher, sowie auf weitere aus Eingeweidewürmern gewonnene, den Organextrakthämolysinen ähnliche hämolytische Lipoide (vgl. hierzu Weinberg). Ein näheres Eingehen hierauf fällt nicht in den Rahmen dieser Abhandlung.

lichen Niederschlags aus kolloidalem Eisenhydroxyd und Lecithin (LANDSTEINER & v. JAGIC), die beschriebene Aufnahme von Fermenten durch Lösungen von Lecithin in Chloroform (REISS, KÜTTNER, MICHAELIS & RONA und andere) wohl in der allerersten Phase des Prozesses mit der Lecithidbildung verglichen werden, das wesentliche Moment der fermentativen Lecithinasewirkung fehlt aber hier. Zu den Beobachtungen ähnlicher Art gehören die Untersuchungen KOBERTS über die Verbindungen der Saponinsubstanzen mit Lecithin und Cholesterin (erstere hämolytisch, letztere nicht), Angaben PASCUCCIS über die Hämolyse durch Ricin und Lecithin (vgl. hierzu jedoch NEUBERG & ROSENBERG) und Angaben über das Zusammenwirken von kolloidaler Kieselsäure und Lecithin (LANDSTEINER & JAGIC), Säuren im allgemeinen und Lecithin (ARRHENIUS), auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Ebensowenig dürfen die Erfahrungen über die Verstärkung der Sublimathämolyse durch Lipoide (cfr. hierzu SACHS, DOHI, RITZ, BRUCK und STERN, siehe jedoch DETRE & SELLEI) mit der Lecithidwirkung in Parallele gestellt werden.

4. Ueber die Vielheit der Giftkomponenten.

Die hämolytische Wirkung, welche in den vorangehenden Abschnitten im Vordergrund der Betrachtung stand, ist in den verschiedenen Giftlösungen nur eine von einer mehr oder weniger großen Reihe nachweisbarer biologischer Funktionen. So kennen wir insbesondere eine große Anzahl von Wirkungen, welche die Schlangengifte auszuüben imstande sind. In zahlreichen Fällen hat sich experimentell erweisen lassen, daß die verschiedenen Ausdrucksformen der Giftwirkungen Folgen einer Mehrzahl von Giftkomponenten sind. So muß man im Kreuzspinnengifte nach den Untersuchungen BELONOWSKIS neben dem hämolytischen Arachnolysin noch ein zweites echtes Toxin annehmen, welches die allgemeinen Vergiftungserscheinungen im Tierexperiment bedingt.

Wiederum vom Arachnolysin zu trennen ist in der Kreuzspinnengiftlösung ein durch v. SZILY auf Grund früherer Angaben von LANDSTEINER & FÜRTH näher untersuchtes, die Agglutination im Verein mit Immunserum bedingendes Prinzip, dem aber eine Antigennatur nicht zukommt.

Nach TEICHMANN & BRAUN ist im Sarkosporidiotoxin neben dem Toxin ein agglutinierender Stoff vorhanden, der gleichfalls nicht zu den Antigenen gehört.

Von besonderem Interesse ist die Frage nach der Vielheit der Gifte bei den Schlangengiften, die bekanntlich eine große Reihe verschiedenartiger charakterisierbarer Giftwirkungen auszuüben imstande sind. Nach FLEXNER & NOGUCHI sind als Partialgifte wesentlich zu unterscheiden das auf das Zentralnervensystem wirkende Neurotoxin, das als Toxin der Endothelzellen zu betrachtende Hämorrhagin, das Agglutinin und das hämolytische Prinzip. Die Verschiedenheit von Neurotoxin und Hämorrhagin ergibt sich bereits aus ihrem differenten Vorkommen in den einzelnen Schlangengiftsekreten. Das Gift der Colubriden, als deren wesentlicher Repräsentant die Cobra (Brillenschlange, Naja tripudians) genannt sei, ist hauptsächlich durch neurotoxische Wirkung, das Gift der Viperiden, zu denen die Klapperschlange (Crotalus) gehört, mehr durch die Anwesenheit des Hämorrhagins gekennzeichnet. Was die cytotoxische Wirkung in vitro anlangt, so haben bereits FLEXNER & NOGUCHI gezeigt, daß das Schlangengift nicht nur auf rote Blutkörperchen, sondern auf die verschiedensten tierischen Zellen deletär wirkt. NOC hat auch über bakteriolytische Wirkungen des Cobragifts, GOEBEL über trypanolytische berichtet (cf. auch LEVADITI & ROSENBAUM). Ob

es sich bei den Wirkungen auf die verschiedenartigen Zellen um dasselbe Prinzip wie beim Hämolysin handelt, soll an dieser Stelle nicht erörtert werden. Erwähnt sei nur, daß v. Dungern & Coca auch über lytische Wirkung des Cobralecithids auf Leukocyten und Epithelzellen berichtet haben.

Im allgemeinen sei bezüglich der verschiedenen Funktionen der Schlangengifte, zu denen noch eine Reihe fermentativer Wirkungen hinzukommt, auf das spezielle Kapitel über die tierischen Gifte in diesem Handbuche verwiesen, bezüglich der antikomplementären Wirkung des Schlangengiftes auch auf das Kapitel über Hämolysine in diesem Band.

Nur auf einige Fragen, welche mit der Lecithidbildung resp. mit dem als Lecithinase charakterisierten hämolytischen Prinzip in engerem Zusammenhang stehen, darf vielleicht etwas näher eingegangen werden. Das von Kyes ausgebildete Verfahren der Cobralecithiddarstellung hat nämlich einen sehr eindeutigen Beweis für die bereits von Myers, Flexner & Noguchi vertretene Ansicht zu erbringen erlaubt, daß das hämolytische Prinzip und das Neurotoxin streng zu differenzieren sind. Schüttelt man, wie das bei der Lecithidgewinnung geschieht, wässerige Cobragiftlösungen mit Lecithin-Chloroform aus, so ist, wie das schon besprochen wurde, unter geeigneten Versuchsbedingungen die Lecithinase quantitativ in der Chloroformschicht vorhanden, während das Neurotoxin annähernd quantitativ in der wässerigen Schicht zurückbleibt. Daß in der Tat nur minimale neurotoxische Mengen in die Chloroformschicht übergehen, konnte Manwaring durch einen weiteren stringenten Beweis für die Verschiedenheit der beiden Giftkomponenten in der Weise erbringen, daß bei der Wiedergewinnung der Lecithinase aus der Lecithin-Chloroformschicht nach dem Schütteln die erhaltene Lecithinaselösung bei mehr oder minder starker oder sogar quantitativer hämolytischer Wirkung nur eine sehr geringgradige oder überhaupt keine neurotoxische Funktion (0—4 Proz.) ausübt.

Gegenüber diesen beiden sich durchaus ergänzenden Beweisen für die Verschiedenheit der beiden Giftkomponenten sind die von Bang erhobenen Einwendungen als völlig hinfällig zu betrachten (vgl. hierzu Sachs). Für die Frage der Differenzierung von Neurotoxin und Hämolysin ist es natürlich ohne Bedeutung, daß überhaupt bei dem Ausschüttelungsverfahren geringe Neurotoxinmengen, wie das bereits Morgenroth & Carpi angegeben haben, in das Lecithin-Chloroform übergehen. Die rein hergestellten Cobralecithidpräparate sind übrigens frei von neurotoxischen Wirkungen, und die Beimengungen an Neurotoxin bei ungenügend gereinigten Präparaten erklären sich wohl hinreichend (vgl. hierzu Kyes) durch die Annahme von Verunreinigungen, für deren Aufnahme auch ein Wassergehalt der Extraktionsmittel verantwortlich gemacht werden kann. Selbst wenn man aber eine Aufnahme des Neurotoxins durch das Lecithin-Chloroform im Sinne einer Adsorptionsverbindung annehmen will, so ist dieselbe gegenüber der Aufnahme der Lecithinase, wie sich aus den Befunden von Kyes & Manwaring ergibt, so geringfügig, daß sie nicht ernstlich als Einwand gegen die Differenzierung der beiden Giftkomponenten in Betracht kommen kann.

Die Differenzierung verschiedener Giftkomponenten wird auch bestätigt durch Untersuchungen von Minz, welche zunächst die hemmende Wirkung des Cholesterins betreffen, welche nach Minz (in Uebereinstimmung mit Kyes) sowohl gegen das hämolytische Cobragiftprinzip und das Lecithin, wie auch gegen das Lecithid gerichtet ist. Durch die Behandlung von Cobragiftlösungen mit Cholesterin war es Minz daher möglich, gleichfalls zu einer Trennung von Hämolysin und Neurotoxin zu gelangen. Ebenso wird nach den Angaben des gleichen

Autors bei der Behandlung der Lösung von Viperidengiften (Crotalus etc.) mit Cholesterin das Hämolysin bei Erhaltenbleiben des Hämorrhagins entfernt. Andererseits gelingt es durch Behandeln mit Salzsäure*) das Hämorrhagin unwirksam zu machen, ohne das hämolytische Prinzip zu schädigen. Nach Ishizaka kann aus dem Habuschlangengift durch Schütteln mit Chloroform das Hämorrhagin entfernt werden, während Neurotoxin und Hämolysin zurückbleiben. Auch aus diesen Erfahrungen ergibt sich das Vorhandensein mehrerer voneinander unabhängiger Giftkomponenten.

Trotz dieser augenscheinlich zwingenden Beweise hat Bang, zumal auf Grund in Gemeinschaft mit Overton ausgeführter Untersuchungen, wiederholt behauptet, daß es sich insbesondere bei den hämolytischen und neurotoxischen Schlangengiftwirkungen um ein einheitliches Prinzip handelt. Wir verdanken Bang & Overton einen neuartigen Weg, um deletäre Wirkungen der Schlangengifte nachzuweisen, indem von diesen Autoren als Indikator der Giftwirkung Kaulquappen benutzt wurden, auf welche Cobragift zu verdünnten Lösungen einmal im Sinne einer Lähmung des Zentralnervensystems (Narkose), dann auch im Sinne eines Angriffs der Hautepithelien einwirkt.

Auch hier wurde von Bang & Overton ein die Giftwirkung hemmender Einfluß der Calciumsalze, in geringerem Grade der Magnesium- und Natriumsalze konstatiert. Bienengiftlösungen verhalten sich in ähnlicher Weise.

Bang & Overton berichten nun weiter, daß das für Kaulquappen toxische Prinzip von roten Blutkörperchen aus isotonischen Rohrzuckerlösungen stark aufgenommen wird, schwächer aus isotonischen Kochsalzlösungen. Ohne auf diese Befunde näher eingehen zu wollen, sei hier nur bemerkt, daß selbst eine gleichartige Speicherung von Hämolysin und Neurotoxin durch die roten Blutkörperchen keineswegs gestatten würde, auf eine Identität beider Giftprinzipien zu schließen. Ein derart gleichsinniges Verhalten würde vielmehr nur eine gemeinschaftliche Eigenschaft beider Giftkomponenten demonstrieren, für die Frage der Identität der Giftstoffe aber ohne jede Bedeutung sein. Aber ganz abgesehen davon erscheint die Identifizierung des auf Kaulquappen toxisch wirkenden Prinzips mit dem gewöhnlich als Neurotoxin bezeichneten, bei der Injektion in den Warmblüterorganismus tödlich wirkenden Neurotoxin nicht ohne weiteres angängig. Daß es sich hierbei tatsächlich um 2 verschiedene Giftkomponenten handeln dürfte, hat bereits Coca auf experimentellem Wege gezeigt, indem er dartun konnte, daß sowohl bei dem Kyesschen Verfahren der Ausschüttelung von Cobragiftlösung mit Lecithinchloroform als auch bei der Bang-Overtonschen Methode des Digerierens der Cobragiftlösung mit Rohrzuckerblut zwar das hämolytische und das für Kaulquappen toxische Prinzip erheblich abnehmen, dagegen das auf den Mäuseorganismus tödlich wirkende Neurotoxin quantitativ erhalten bleibt. Damit ist bewiesen, daß der schädigende Einfluß des Cobragifts auf Kaulquappen nicht durch die eigentlich neurotoxische Wirkung bedingt ist, und es erscheint, wie Coca ausführt, zum mindesten wahrscheinlich, daß der Kaulquappen tötende Bestandteil direkt auf die Haut- und Keimepithelien wirkt, daß er zwar mit dem hämo-

*) Ueber die durch Salzsäure bedingten Giftmodifikationen vergleiche den nächsten Abschnitt.

lytischen Prinzip identisch, aber mit diesem vom Neurotoxin zu differenzieren ist.

Dieser von Coca geäußerten Ansicht entsprechen die von Bang & Overton in einer weiteren Arbeit über das Verhalten des Crotalusgiftes gegenüber Kaulquappen berichteten Tatsachen. Die Autoren gelangen hier zu Feststellungen, welche durchaus den Eigentümlichkeiten der Schlangengifthämolyse entsprechen. Die Wirkung des Crotalusgiftes auf Kaulquappen wird nämlich durch Lecithin (ebenso durch geeigneten Zusatz von Serum oder von hämolysierten Blutkörperchen) außerordentlich verstärkt.

Calciumsalze wirken gleichartig wie bei Verwendung von Cobragift, aber in geringerem Grade. Das Calmettesche Antivenin verursachte auch eine Hemmung der Crotalusgiftwirkung auf die Kaulquappen. Im einzelnen sei auf die interessante Arbeit verwiesen.

Diese Ergebnisse stehen daher mit der Anschauung im Einklang, daß das auf Kaulquappen toxisch wirkende Prinzip mit dem hämolytischen identisch ist, und die Einwände gegen die mit Sicherheit erwiesene Differenzierung von Hämolysin und Neurotoxin entbehren um so mehr der Begründung.

Auch die jüngst von Friedberger & Kumagai beschriebene Wirkung des Cobragiftes auf den isolierten Kaninchendarm im Sinne eines Stillstandes der Darmperistaltik ist, wie Sachs ausgeführt hat, möglicherweise auf das hämolytische Prinzip des Cobragiftes zu beziehen, wenigstens spricht dafür die von Friedberger & Kumagai beobachtete gleichsinnige Beeinflussung durch Cholesterin, während letzteres, wie Minz gezeigt hat, und wie Friedberger & Kumagai bestätigten, auf die eigentliche neurotoxische Funktion des Cobragiftes ohne Einfluß ist.

Mit der hier erörterten Vielheit der Giftkomponenten in den Schlangengiften könnten die Untersuchungen von Faust über die aus Cobragift und Crotalusgift rein dargestellten und als „Ophiotoxin" resp. „Crotalotoxin" bezeichneten Substanzen als im Widerspruch stehend erscheinen. Auf die Methode der Darstellung und Isolierung des Ophiotoxins resp. Crotalotoxins näher einzugehen, kann hier verzichtet werden, da es genügt auf die Darstellung, welches dieses Gebiet von seiten E. P. Picks im 1. Band dieses Handbuches auf S. 825f. gefunden hat, zu verweisen. Erwähnt sei nur, daß die beiden isolierten Gifte von Faust in die Gruppe der Sapotoxine eingereiht werden, zu welchen auch Heubner das aus dem Pfeilgift der Kalahari hergestellte wirksame Prinzip rechnet. Tatsächlich glaubt Faust in dem von ihm isolierten Ophio- resp. Crotalotoxin die toxisch wirksamen Prinzipien der nativen Schlangengifte isoliert zu haben und ist daher der Ansicht, daß eine einheitliche Substanz, eben das von ihm beschriebene Ophio- resp. Crotalotoxin, die Ursache für die verschiedenartigen Giftwirkungen darstellt. Demgegenüber muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß wir nichts darüber wissen, ob die von Faust dargestellten Gifte Antigene sind, und daß daher eines der wichtigsten Kriterien für ihre Identität mit den in nativen Schlangengiften enthaltenen Toxinen fehlt. Auch die pharmakologischen Wirkungen, insbesondere auf das Blut, unterscheiden sich, zumal in quantitativer Hinsicht, nicht unerheblich von dem Verhalten nativer Gifte. Wie dem aber auch sei, so ist durch die besprochenen verschiedenartigsten Verfahren mit Sicherheit nachgewiesen, daß in den nativen Schlangengiften die verschiedenen Giftkomponenten markant zu differenzieren sind, und hiermit ist die Auffassung, daß die von Faust isolierten

eiweißfreien Substanzen das alleinige im Schlangengift vorhandene toxische Prinzip darstellen, schwer vereinbar. Vielleicht darf man in Betracht ziehen, daß, wie es der Ansicht FAUSTS entspricht, in der nativen Giftlösung das eiweißfreie Giftprinzip an eiweißartige Komponenten gebunden ist und dadurch markante Veränderungen seiner Eigenschaften erfährt. Man müßte dann aber, wie das bereits von PICK ausgeführt wurde, annehmen, daß durch die Paarung an Eiweißstoffe verschiedene sowohl in funktioneller als auch in physikalisch-chemischer Hinsicht differenzierte Komplexe resultieren; denn in jedem Falle sind eben in den nativen Giftlösungen eine Vielheit durch Funktion und physikalisch-chemisches Verhalten differenzierbarer Komponenten enthalten.

5. Giftmodifikationen.

Wenn in diesem Abschnitt Erfahrungen über Giftmodifikationen bei tierischen Toxinen behandelt werden, so soll die Toxoidfrage, die ja zwar eine allgemeine Gültigkeit hat, aber von wesentlicherer Bedeutung für die bakteriellen Toxine ist, hier nur kurz gestreift werden. Daß Toxoide, d. h. bindende resp. immunisatorische Qualitäten ohne entsprechende Giftwirkung auch bei tierischen Giften nachweisbar sind, dafür seien als Beispiele nur die Demonstration des DANYSZ-DUNGERNschen Kriteriums bei der Arachnolysin-Antiarachnolysinreaktion (SACHS), sowie die gelungene Erzeugung von antitoxischen Seris mittels abgeschwächten Giften erwähnt (vgl. hierzu die Angaben von FLEXNER & NOGUCHI über ein Anticrotalusserum, durch mit Salzsäure oder Jodtrichlorid abgeschwächtes Crotalusgift [Toxoid] gewonnen, ferner MADSEN und NOGUCHI, ISHIZAKA u. a.).

An erster Stelle interessieren hier die eigentümlichen Giftmodifikationen, welche für die Schlangengifte bekannt sind. KYES & SACHS haben für das hämolytische Prinzip des Cobragiftes die Tatsache kennen gelehrt, daß ein geeigneter Salzsäuregehalt des Mediums ($^1/_{18}$ normal) einen vollständigen Schutz gegen halbstündige Einwirkung der Siedetemperatur bedingt, während Cobragift in neutraler wässeriger Lösung bereits durch 20 Minuten langes Erhitzen auf 100^0 seine hämolytische Wirkung einbüßt.

Was die Ursache dieses Säureschutzes anlangt, so haben KYES & SACHS auf die Möglichkeit verwiesen, daß eine basische Natur der in Betracht kommenden Gruppe im Giftmolekül dafür verantwortlich wäre, während MORGENROTH an eine intramolekulare Umlagerung des Giftmoleküls in salzsaurer Lösung, welche zur Bildung einer tautomeren Verbindung führt, gedacht hat.

Nach MORGENROTH, dem wir eine eingehende Analyse der Säuremodifikation verdanken, kommt der Salzsäuremodifikation des hämolytischen Cobraprinzips außer der bereits erwähnten starken Thermostabilität eine vollkommene Reversibilität zu; sie reagiert ferner nicht mit dem Antitoxin und ihre Bildung tritt auch dann ein, wenn das Hämolysin bereits an Antitoxin gebunden ist*).

In letzterer Hinsicht muß es allerdings zweifelhaft erscheinen, ob bei der Ausschaltung der Beziehungen zum Antitoxin primär die saure Reaktion die Toxin-Antitoxinverbindung spaltet, oder ob direkt die Salzsäuremodifikation entsteht und erst hierdurch die Beziehungen zum Antitoxin aufhören.

---

*) Nähere Angaben über die Eignung verschiedener Säuren zur Erzielung der Säuremodifikation des Cobrahämolysins und die optimalen Konzentrationen siehe bei EISENMANN. Danach bedingt Salzsäure, Oxalsäure, Asparaginsäure in der Konzentration $^1/_{100}$—$^1/_{200}$ normal, Milchsäure, Borsäure, Alanin in der Konzentration $^1/_{10}$ normal, Weinsäure in der Konzentration $^1/_{110}$ normal optimale

Die Fähigkeit der Lecithidbildung bleibt hingegen in saurer Lösung erhalten, erfolgt sogar nach Morgenroth rascher als in neutraler. Durch Cholesterin wird die Salzsäuremodifikation weniger absorbiert als das native Cobrahämolysin, und im Gegensatz zum letzteren dialysiert die Salzsäuremodifikation durch tierische Membranen *).

Die weitere Schlußfolgerung Morgenroths, daß die Bildung der Salzsäuremodifikation auch dann stattfindet, wenn das Hämolysin bereits an Lecithin gebunden ist, muß wohl entsprechend unseren veränderten Anschauungen über die Beziehungen zwischen dem hämolytischen Cobraprinzip und dem Lecithin in etwas verändertem Sinne betrachtet werden. Denn die Bindung an Lecithin kann heute nicht mehr derart aufgefaßt werden, daß durch einfache Synthese das Lecithid entsteht, vielmehr ist, wie bereits ausgeführt worden ist, das Lecithid ein Lecithinderivat, dem ein Antigencharakter nicht mehr zukommt. Man kann daher auch nicht ohne weiteres der von Kyes vertretenen Auffassung folgen, daß die Lecithidbildung auch an dem an Antitoxin gebundenen Hämolysin stattfindet.

Allerdings hatte sich aus einem Versuch Morgenroths ergeben, daß an dem an Antitoxin gebundenen Cobrahämolysin in der Tat die Lecithidbildung in demselben Umfang stattzufinden schien, wie an dem freien Hämolysin, und gerade dieser Versuch ist wohl auch für die Schlußfolgerung bedeutungsvoll gewesen, daß die Bildung der Salzsäuremodifikation auch bei dem an Lecithin gebundenen Hämolysin erfolgt. Maßgebend dafür war an erster Stelle die Tatsache, daß ein überneutralisiertes Gemisch von Cobragift und Antitoxin nach mehrtägigem Lagern unter Lecithinzusatz sich nach dem Kochen unwirksam erweist, nach abermaligem Kochen bei saurer Reaktion aber seine volle hämolytische Wirksamkeit besitzt. Nach diesen Ergebnissen und dem damaligen Stand unserer Kenntnisse war also die Folgerung Morgenroths durchaus berechtigt, daß die Lecithidbildung auch an dem Komplex Toxin-Antitoxin stattgefunden hat und durch das Kochen unter Säurezusatz eine Umlagerung des fertig gebildeten Lecithids mit einer Trennung desselben vom Antitoxin bedingt war. Wenn wir aber heute annehmen, daß das hämolytische Produkt überhaupt eine bindende Gruppe im Sinne der Antigennatur nicht besitzt, so erscheint die Erklärung des Morgenrothschen Versuchs einer neuen Analyse bedürftig. Will man demnach andererseits von der Annahme einer fermentativen Wirkung des durch Antitoxin neutralisierten Cobragiftes auf das Lecithin abstrahieren, so könnte man wohl annehmen, daß die Gegenwart des Lecithins die Cobragift-Antitoxinverbindung gegenüber dem Einwirken der Siedetemperatur schützt, ohne daß es sich dabei um eine vorher stattgehabte Lecithidbildung handelt. Die letztere würde demnach erst dann eintreten, nachdem durch die saure Reaktion die Spaltung der Toxin-Antitoxinverbindung stattgefunden hat.

Während unter den genannten Versuchsbedingungen (Neutralisieren nach $^1/_2$-stündigem Kochen) die Salzsäuremodifikation sich vollständig reversibel erweist, haben Morgenroth & Pane in sehr interessanten Untersuchungen festgestellt, daß die Verhältnisse bei längerem Erhitzen sich ändern. Nach 1—2-stündigem Verweilen der salzsauren Cobragiftlösung in siedendem Wasserbade fanden die genannten Au-

Schutzwirkung. Ein Parallelismus zwischen Schutzwirkung und der Stärke der Säure war nicht zu konstatieren, im Gegenteil schützten manche schwache Säuren, wie die Weinsäure, gerade in der niedrigsten Konzentration (bis $n/_{1100}$). Eisenmann ist daher geneigt, der chemischen Konstitution der Säure eine ausschlaggebende Rolle zuzuschreiben und erblickt hierin ein Argument zugunsten der von Kyes & Sachs geäußerten Auffassung, daß eine Salzbildung verantwortlich zu machen ist.

*) In geringerem Maße ist allerdings nach Calmette bereits das native Hämolysin und Neurotoxin des Cobragiftes im Gegensatz zu dem Hämorrhagin der Viperiden dialysabel.

toren nämlich in der Regel eine mehr oder weniger starke Abnahme der hämolytischen Wirkung. Läßt man aber die neutralisierten Lösungen einige Tage lagern, so tritt eine mehr oder weniger starke Regeneration der hämolytischen Giftwirkung ein. Morgenroth & Pane schließen daraus, das es nichthämolytische Modifikationen des Cobragiftes gibt, die reversibel sein können. Ist aber die Abnahme der Giftwirkung nach dem Kochen von vornherein eine sehr erhebliche, so bleibt die Rückverwandlung aus oder ist auf ein Minimum beschränkt. Es kann also die Modifikation auch eine irreversible werden.

Zur Demonstration der vollständigen Reversibilität verfährt man nach Morgenroth & Pane schonender derart, daß man angesäuerte Giftlösungen unter Lecithinzusatz längere Zeit im Eisschrank stehen läßt, dann neutralisiert und sofort, sowie von Tag zu Tag die hämolytische Wirksamkeit bestimmt. Charakteristisch für die Rückbildung der Modifikation ist dann die Schnelligkeit des Hämolyseeintritts entsprechend der für das fertige Lecithid charakteristischen raschen Wirkung.

Ebenso wie das Hämolysin des Cobragiftes geht das Neurotoxin, wie bereits Morgenroth gezeigt hat, in salzsaurer Lösung eine ganz analoge Modifikation ein, die gleichfalls durch die erhöhte Koktostabilität, sowie durch die Unbeeinflußbarkeit durch Antitoxin charakterisiert ist. Auch für das Neurotoxin konnten Morgenroth & Pane das Eintreten der für das Hämolysin bereits erwähnten reversiblen Veränderungen konstatieren. Die Reversibilität äußert sich hier darin, daß längere Zeit mit Salzsäure behandelte Toxinlösungen ihre Giftigkeit quantitativ behalten haben, aber mit einer erheblich größeren Latenzzeit, als das native Gift wirken. Bei Aufbewahrung der neutralisierten Lösungen ist dagegen wieder der normale Typus der Vergiftung vorhanden. Die Zeit, welche diese Umwandlung bei der Injektion der frischen Toxinmodifikationen im Tierkörper beansprucht, ist offenbar für die verlängerte Latenzzeit verantwortlich zu machen, und Morgenroth & Pane weisen darauf hin, daß man an derartige Umwandlungen wohl auch bei der Erklärung der Inkubationszeit bei anderen Giftwirkungen denken kann.

Eine weitere durch Säurewirkung bedingte eigenartige Toxinmodifikation haben Morgenroth & Rosenthal für das Hämorrhagin des Crotalusgiftes beschrieben. Hier tritt unter Säureeinwirkung eine äußerst rasch erfolgende irreversible Entgiftung ein, und zwar bereits unter Vermeidung höherer Temperaturen und Verwendung geringerer Konzentrationen des wirksamen Agens. Durch diese außerordentliche Empfindlichkeit des Hämorrhagins gegenüber der Einwirkung von Säure ist zugleich ein sehr einfaches Mittel gegeben, um Hämorrhagin und das durch Säurewirkung stabilisierte Neurotoxin in einer und derselben Giftlösung zu trennen.

Bei der Besprechung der Toxinmodifikationen sollen schließlich die Angaben M. Jacobys über die Wirkung des nach dem Kyesschen Verfahren durch Ausschütteln mit Lecithinchloroform von der hämolytischen Giftkomponente befreiten Neurotoxins nicht unerwähnt bleiben. Nach Jacoby wird nämlich die derart erhaltene Neurotoxinlösung durch das von Pferden gewonnene Calmettesche antitoxische Serum nicht neutralisiert, während es durch Immunisierung mit dem isolierten Neurotoxin gelingt, ein Immunserum zu erhalten, das sowohl

gegen das native Cobragift, wie auch gegen das isolierte Neurotoxin schützt.

Da jedoch die Immunsera in diesem Falle von verschiedenen Tierarten (Kaninchen und Pferd) gewonnen waren, so könnte man wohl an eine verschiedene Avidität der Antikörper denken, zumal wenn man berücksichtigt, daß unter dem Einfluß der durch die Lecithinasewirkung entstehenden Veränderung (Säurewirkung) möglicherweise eine geringgradige Abschwächung des Antikörperbindungsvermögens des Neurotoxins im Sinne der Säuremodifikationen eingetreten ist.

Schließlich sei noch der in letzter Zeit beschriebene Einfluß, den das vorherige Digerieren des Cobragiftes mit Serum auf seine Wirkung ausübt, erwähnt. Nach Dold & Ungermann, die im Anschluß an die Angaben von de Waele, sowie Neufeld & Dold über die Verstärkung der Giftwirkung verschiedener Toxine durch Serum auch das Cobragift zu derartigen Versuchen heranzogen, wird die Cobravergiftung durch vorheriges Digerieren des Giftes mit aktivem Meerschweinchenserum deutlich beschleunigt. Dagegen erweist sich bei subkutaner Giftapplikation die Intoxikation, nach der Ansicht der Autoren durch verlangsamte Resorption, verzögert. Zur Erklärung der beschleunigenden Wirkung werden von Dold & Ungermann die Lipoide des Serums verantwortlich gemacht, welche auf das Toxin als Lösungsmittel wirken und dadurch das Eindringen in die Zelle erleichtern sollen. Während demnach die Wirkung des Serums in den Versuchen Dolds & Ungermanns im allgemeinen nur in einer Verkürzung der Inkubationszeit bei Erhaltenbleiben der charakteristischen Toxinwirkung besteht, haben die Autoren einige von ihnen beobachtete akute Todesfälle zwar auf Anaphylatoxinwirkung zurückgeführt, für die letztere aber bakterielle Verunreinigungen verantwortlich gemacht. Andererseits vertritt Friedberger die Anschauung, daß das eigentliche Cobragift, wie nach seiner Auffassung auch andere Toxine, eine Matrix des Anaphylatoxins darstellen. Friedberger & Kumagai haben nämlich die regelmäßige Anaphylatoxinbildung beim Digerieren von geeigneten Cobragiftmengen mit frischem Meerschweinchenserum beobachtet. Ich kann nach Versuchen von Herrn Dr. Ritz die Anaphylatoxinbildung beim Digerieren von Cobragift mit Meerschweinchenserum bestätigen, möchte aber deshalb nicht ohne weiteres von einem Cobragift-Anaphylatoxin sprechen. Denn abgesehen davon, wie man sich den Mechanismus der Anaphylatoxinbildung vorstellt, ist ja das eigentliche Toxin in der Cobragiftlösung nur ein geringer Teil von Bestandteilen, welche das Schlangengift enthält, und da nach Versuchen von Friedberger & Nathan bereits minimale Pferdeserumdosen genügen, um im Meerschweinchenserum zur Anaphylatoxinbildung zu führen, kann es nicht wunder nehmen, daß auch das Schlangengift dazu geeignet ist, ohne daß man die Toxinkomponente als solche dafür verantwortlich zu machen braucht.

Man kann aber andererseits gerade beim Schlangengift auch daran denken, daß durch fermentative Wirkungen auf das Meerschweinchenserum das anaphylatoxinartig wirkende Agens entsteht. Verwiesen sei in diesem Zusammenhang auf die Angaben von Delezenne & Ledebt, nach denen man beim Digerieren von Eidotter mit Cobragift gleichfalls Substanzen erhält, welche außerordentlich toxisch wirken und anaphylatoxinartige Erscheinungen verursachen. Es handelt sich augenscheinlich um fermentativ entstandene Stoffe, und die Autoren berichten, daß die toxische Wirkung derart digerierter Gemische von der hämolytischen unabhängig ist, wenn sich auch ein Parallelismus im Entstehen der beiden Funktionen bemerken läßt. Die fermentative Wirkung des Cobragiftes auf den Eidotter äußert sich auch darin, daß die Koagulationsfähig-

keit durch Erwärmen aufgehoben worden ist*). Die Giftwirkungen sind im Gegensatz zu denjenigen des nativen Cobragiftes durch spezifische Antisera nicht neutralisierbar. Vorangehende Peptoninjektionen üben eine Schutzwirkung aus**).

6. Toxin und Antitoxin.

Die diskutierte Anschauung FRIEDBERGERS, daß aus Cobragift Anaphylatoxin entstehen kann, steht im engsten Zusammenhang mit der von dem gleichen Autor vertretenen Auffassung, daß bei den Toxinwirkungen im allgemeinen das Anaphylatoxin eine Rolle spielt und die Entgiftung durch die antitoxischen Sera auf einem durch Komplementwirkung bedingten Abbau der Toxine über das giftigere Anaphylatoxin zu ungiftigen Spaltprodukten beruht. Gerade die tierischen Toxine mit ihren zahlreichen auch im Reagensglas nachweisbaren Funktionen dürften aber geeignet erscheinen, darzutun, daß diese Hypothese einen allgemeinen Geltungsbereich nicht beanspruchen kann. Denn die antitoxischen Sera wirken ja nicht nur in vivo entgiftend, sondern auch im Reagenzglas, wenn als Indikator der Giftwirkung isolierte Zellelemente herangezogen werden. Da aber hierbei die antitoxische Wirkung völlig unabhängig von der Gegenwart des Komplements ist, kann man unmöglich einen durch Komplemente bedingten Abbau für die Entgiftung verantwortlich machen, und diese Ueberlegung dürfte hinreichen, um gegen die verallgemeinernde Auffassung der antitoxischen Wirkung im Sinne eines Eiweißabbaues zu sprechen.

Tatsächlich findet das über die Toxin-Antitoxinreaktionen bekannte experimentelle Material durch das distributive Moment, welches nach P. EHRLICH lediglich für die Antitoxinwirkung verantwortlich zu machen ist, eine durchaus befriedigende Erklärung, indem dem Antitoxin die Funktion zugeschrieben wird, durch chemische Bindung das Toxin von der giftgefährdeten Stelle abzulenken. Gerade die Schlangengifte, besonders ihre Hämolysin- und Neurotoxinkomponenten haben sich durch die hohe Resistenz gegenüber thermischen und anderen Eingriffen, die wir bei anderen Toxinen nicht anzutreffen gewohnt sind, für das Studium dieser Frage hervorragend geeignet erwiesen, und es hat sich hier in einwandsfreier Weise demonstrieren lassen, daß die zwischen Toxin und Antitoxin sich abspielenden Reaktionen chemische Bindungen darstellen, welche durch gewisse Eingriffe rückgängig gemacht werden können. Bereits CALMETTE hatte feststellen können, daß kurze Zeit vorher hergestellte und sich im Tierkörper neutral erweisende Gemische von Cobragift und Antitoxin durch Erhitzen auf 68° wieder giftig werden. Man hatte wohl damals aus derartigen Versuchen auch geschlossen, daß eine Antitoxinwirkung im Reagenzglas überhaupt nicht stattfindet, sondern erst indirekt im Tierkörper zustande kommt. Demgegenüber konnten aber MARTIN & CHERRY (vergl. auch weitere Versuche über die Wirkung von Cobratoxin und Antitoxin von FRASER & MARTIN) zeigen, daß längere Zeit digerierte Gemische von Cobragift und Antitoxin durch ein-

*) Ueber proteolytische Wirkungen des Schlangengiftes vgl. im übrigen FLEXNER & NOGUCHI, DELEZENNE, NOC, LAUNOY.

**) Im übrigen sei in bezug auf die Beziehungen zwischen Anaphylaxie und Wirkung der Schlangengifte (cf. insbesondere ARTHUS, NOLF), sowie anderer tierischer Toxine auf das Kapitel „Allergie und Anaphylaxie“ in diesem Bande des Handbuches verwiesen.

faches Erhitzen nicht mehr giftig werden. Man kann daher nach Martin & Cherry schließen, daß die Toxin-Antitoxinreaktion eben eine gewisse, wenn auch kurze Zeit erfordert, wie das auch dem von Ehrlich aufgestellten Gesetz entspricht, daß die Antikörperverbindungen im allgemeinen zunächst lockerer Natur sind, mit dem Fortschreiten der Zeit aber eine sekundäre Verfestigung erfahren.

Charakteristisch für eine Bedeutung des zeitlichen Faktors sind auch die Versuche von Martin & Cherry über das Verhalten von Cobragift und Antitoxin bei der Gelatinefiltration. Die genannten Autoren haben nämlich gezeigt, daß Schlangengift im Gegensatz zum Antitoxin Gelatinefilter passiert. Neutrale Gemische von Schlangengift und Antitoxin lassen nun kurze Zeit nach ihrer Herstellung noch Toxin durch Gelatinefilter passieren, nach $^1/_2$-stündigem Digerieren aber nicht mehr.

Daß aber auch die lange Zeit gelagerten und derart verfestigten Toxin-Antitoxinverbindungen durch gewisse Eingriffe noch zu sprengen sind, hat sich mit aller Prägnanz aus den bedeutsamen Untersuchungen Morgenroths ergeben. Diese Versuche stehen im engsten Zusammenhang mit der Analyse der bereits besprochenen Säuremodifikationen des Cobragiftes, die ja, wie erwähnt, das Antitoxinbindungsvermögen nicht besitzen. Es gelingt nun, wie Morgenroth gezeigt hat, auch aus längere Zeit (7 Tage) gelagerten, neutralisierten oder sogar überneutralisierten Gemischen von Cobragift und Antitoxin die Verbindung durch Salzsäureeinwirkung zu spalten und derart das Toxin wieder zu gewinnen. Die hämolytische Lecithinasewirkung läßt sich dann in dem angesäuerten Gemisch einerseits durch einfachen Lecithinzusatz nachweisen, da die Lecithidbildung auch in saurer Lösung erfolgt und das entstandene Lecithid auch noch nach der Neutralisation wirksam ist, andererseits kann man aber auch durch einfaches Kochen des angesäuerten Toxin-Antitoxingemisches dank der Koktostabilität der Säuremodifikation das Hämolysin in freiem Zustand wieder gewinnen, indem die Antitoxinwirkung durch den thermischen Einfluß aufgehoben wird. In gleicher Weise läßt sich aus der Antitoxinverbindung des Neurotoxins, wie Morgenroth gezeigt hat, das Toxin selbst in sehr alten Gemischen durch Kochen in salzsaurer Lösung wiedergewinnen, wenn sich auch dabei etwa die Hälfte des vorhandenen Neurotoxins wegen des Eintretens hemmender Momente dem Nachweis entzieht. Durch diese Feststellungen war in einwandsfreier Weise erwiesen, daß zwar die Verbindung Cobratoxin-Antitoxin unter gewöhnlichen Bedingungen eine irreversible ist, aber durch gewisse Eingriffe in ihre Komponenten zerlegt werden kann. Gleichsinnige Ergebnisse erzielten später Teruuchi, nach dessen Untersuchungen es auch durch die Wirkung des Pankreassaftes gelingt, aus einem neutralen Gemisch von Antitoxin und Cobrahämolysin einen Teil des letzteren zu restituieren, sowie Calmette & Massol, welche bereits ein Erhitzen des Toxin-Antitoxingemisches in saurem Milieu auf 72° für ausreichend fanden, um das Gift wiederzugewinnen.

Auch in neutralen Gemischen gelang nach Calmette & Massol durch Erhitzen eine partielle Wiedergewinnung des Giftes. Allerdings ist im neutralen Medium augenscheinlich das Antitoxin resistenter; denn es ist die Einwirkung einer Temperatur von 75° erforderlich, während bei 68° die neutralisierten Gemische in Bestätigung der Angaben von Martin & Cherry resistent bleiben*).

*) Ueber den Einfluß ultravioletter Strahlen auf Cobragift und Antitoxin vergl. Massol; Antitoxin ist resistenter, im Toxin-Antitoxingemisch wird nur ein Teil des Toxins zerstört.

Daß eine Verbindung von Toxin und Antitoxin im neutralen Gemische besteht, konnten CALMETTE & MASSOL auch durch Alkoholwirkung zeigen. Sie stellten nämlich fest, daß das Neurotoxin des Cobragiftes in 50—80-proz. Alkohol löslich ist, während das Antitoxin durch den gleichen Einfluß zerstört wird; das Toxin-Antitoxingemisch ist aber gegenüber der Alkoholwirkung resistent (spätere Trennung durch HCl)*). Diese Versuche zeigen zugleich, daß auch das Antitoxin durch seine Kuppelung an das Cobratoxin eine erhöhte Stabilität erfährt, resp. daß zur Absprengung der bindenden Antitoxingruppe stärkere Eingriffe erforderlich sind, als zur Inaktivierung des Antitoxins ausreichen, wie sich das auch bereits aus den Versuchen MORGENROTHS über die Resistenz der lange Zeit gelagerten Gemische von Antitoxin und Cobrahämolysin gegenüber der Siedetemperatur ergibt.

Im letzteren Falle ist allerdings die Anwesenheit des Lecithins erforderlich, da sonst bei neutraler Reaktion auch die Toxinkomponente durch Erhitzen auf 100° zerstört wird. Da man von einer Lecithidbildung durch die Antitoxinverbindung des Hämolysins wohl kaum mehr sprechen kann, so darf man, wie bereits erwähnt wurde, vielleicht annehmen, daß die Anwesenheit des Lecithins eine Schutzwirkung für die Toxin-Antitoxinverbindung bedeutet. Verwiesen sei in diesem Zusammenhange auch auf eine Beobachtung TERUUCHIS, nach der das Freiwerden von Cobrahämolysin aus der neutralen Toxin-Antitoxinverbindung durch den Einfluß des Pankreassaftes bei Gegenwart von Lecithin gehemmt erscheint.

Mit Hilfe der durch die Salzsäuremodifikation gegebenen Bedingungen hat MORGENROTH auch untersucht, wie sich neutralisierte Gemische von Cobragift und Antitoxin mit und ohne Lecithinzusatz zu roten Blutkörperchen verhalten. Nach dem Digerieren solcher Gemische mit Blut und Aufhebung der Antitoxinwirkung durch Kochen im salzsauren Medium ergab die Prüfung auf hämolytische Wirksamkeit übereinstimmende Resultate, gleichgültig ob bereits beim Digerieren mit Blut Lecithin zugegen war oder das letztere erst später zugesetzt wurde. Allerdings kann eine verallgemeinernde Schlußfolgerung aus diesem Versuch in dem Sinne, daß die Toxin-Antitoxinverbindung durch die Blutkörperchenrezeptoren nicht gesprengt wird, nach dem veränderten Stand unserer Auffassung über die Lecithidbildung nicht mehr angängig erscheinen, da ja das Cobralecithid eben nicht mehr als Toxinverbindung aufzufassen ist.

Daß in gleicher Weise auch die Auffassung über die Beziehungen der Toxin-Antitoxinverbindung zum Lecithin einer Revision bedürftig erscheint, ist bereits bei der Besprechung der Toxinmodifikationen erwähnt worden. Immerhin darf man wohl, zumal nach den älteren Versuchen von KYES, eine Hemmung der aktivierenden Lecithinfunktion durch die Anwesenheit von Cobragift und Antivenin für wahrscheinlich halten, mag nun dieser Antagonismus durch das Antiserum als solches oder erst durch die Gegenwart beider Komponenten veranlaßt werden. Es ist insofern nicht unwichtig dies zu erwähnen, als offenbar frühere Angaben der Autoren (MYERS, FLEXNER & NOGUCHI, MADSEN), welche auf kompliziertere Verhältnisse bei

*) Durch kombinierten Einfluß von Alkohol und Säure bei gewöhnlicher Temperatur gelingt es nach CALMETTE & MASSOL, Toxin und Antitoxin aus dem atoxischen Gemisch zu trennen und das letztere durch die beiden Komponenten wieder zu restituieren.

der Absättigung von Cobrahämolysin und Antitoxin hinweisen, hierin ihre Erklärung finden dürften. Da bereits die Gegenwart des Serums als solchen einerseits durch seinen Gehalt an Eiweißstoffen, andererseits durch den Cholesteringehalt die Cobragift-Lecithin-Hämolyse hemmen kann, so muß man jedenfalls bei der Analyse der Beziehungen zwischen Cobralysin und Antitoxin mittels der Methode der partiellen Absättigung mit einem optimalen Lecithinüberschuß die hämolytische Wirksamkeit der Gemische bestimmen. Unter solchen Bedingungen erhält man aber, wie KYES gezeigt hat, eine Absättigungskurve, welche einer geraden Linie entspricht, und man darf hieraus den Schluß ziehen, daß das hämolytische Prinzip des Cobragiftes ein einheitliches Antigen darstellt, das mit starker Avidität mit dem entsprechenden Antikörper reagiert*). Auch aus später mitgeteilten Absättigungsversuchen von MADSEN & NOGUCHI geht hervor, daß die Neutralisationskurve nicht wesentlich von der geraden Linie abweicht. In Uebereinstimmung damit steht das Ergebnis der von SACHS ausgeführten Versuche, nach denen es ohne Einfluß ist, ob man zu einer bestimmten Menge Antitoxin das Cobragift auf einmal oder in zeitlich getrennten Fraktionen zufügt. Die hämolytische Wirksamkeit ist in beiden Fällen gleich, während bei allen anderen daraufhin untersuchten Toxinen der fraktionierte Zusatz des Toxins zum Antitoxin eine erhebliche Steigerung der Giftigkeit bedingt, entsprechend der Interferenz mehrerer Toxinkomponenten von verschiedener Avidität (DANYSZ-v. DUNGERNsches Kriterium **).

Das letzterwähnte, für die Toxine einen allgemeineren Geltungsbereich besitzende Verhalten trifft auch für die zwischen Arachnolysin und Antiarachnolysin sich abspielenden Reaktionen zu. Hier wirkt, wie SACHS gezeigt hat, das Toxin-Antitoxingemisch erheblich stärker hämolytisch, wenn das Toxin in mehreren zeitlich getrennten Fraktionen einer bestimmten Antitoxinmenge zugefügt wird. Es deutet dies auf eine komplexe Konstitution des Arachnolysins im Sinne EHRLICHS hin, und es müssen in der Giftlösung mehr bindende Gruppen vorhanden sein als ihrer Giftigkeit entspricht. Für die Arachnolysin-Antiarachnolysinreaktion sind noch die Untersuchungen von OTTO & SACHS von Interesse. Nach den Angaben dieser Autoren besitzen nämlich frisch hergestellte Gemische von Arachnolysin und Antiarachnolysin einige Zeit lang die paradoxe Eigenschaft, daß sie bei Verdünnungen (obwohl in geringerer Menge) eine zunehmende hämolytische Wirkung aufweisen. Die Stärke des Phänomens nimmt beim Lagern der Gemische allmählich ab, und die Erscheinung war merkwürdigerweise nur bei frisch gewonnenen, nicht bei längere Zeit aufbewahrten Antiseris zu demonstrieren (Aviditätsunterschiede?). Erwähnt sei auch, daß nach BELONOWSKI in den imunisatorisch gegen Arachnolysin erhaltenen Antiseris ein Parallelismus zwischen antihämolytischer und antitoxischer (in vivo) Wirkung nicht zu bestehen scheint.

*) Vergl. hierzu auch gleichsinnige Befunde von ARTHUS & STAWSKA über außerordentlich rasche Neutralisation gewisser Schlangengiftfunktionen durch antitoxisches Serum.

**) Die von KYES mitgeteilten Absättigungsversuche unter Verwendung des Cobralecithids berechtigen natürlich heute nicht mehr zu weiteren Schlußfolgerungen, da es sich ja dabei um Antitoxinwirkungen handelt, welche gegen Cobragiftbeimengungen gerichtet sind.

Auch die durch Immunisieren mit dem giftigen Extrakt der Larve von Diamphidia locusta erhaltenen Antisera wirken nach HAENDEL & GILDEMEISTER sowohl antilytisch als auch im Tierversuch antitoxisch. Die neutralisierende Wirkung erfolgt hierbei augenscheinlich sehr rasch, da es gleichgültig ist, ob den Toxin-Antitoxingemischen Blut sofort oder erst nach einem gewissen Zeitintervall zugefügt wird.

Auf die Beeinflussung der einzelnen Toxinkomponenten des Schlangengiftes durch das Antivenin erübrigt es sich an dieser Stelle näher einzugehen; es genügt hierbei auf das spezielle Kapitel über Schlangengifte und ihre Antitoxine zu verweisen.

Zu erwähnen ist schließlich noch das von PHISALIX untersuchte Toxin des Salamandergiftes, das aus der Rückenhaut des japanischen Salamanders gewonnen wird, in vivo toxisch wirkt, durch Erhitzen auf 50° aber abgeschwächt wird, ohne seine immunisierende Fähigkeit zu verlieren. Das derart erhaltene Antiserum wirkt nicht nur gegen Salamandergift, sondern auch gegen Viper- und Aalgift.

7. Versuche zu einer diagnostischen Verwertung der Cobragifthämolyse.

Der eigentümliche Mechanismus, durch welchen die Schlangengifte zur hämolytischen Wirkung gelangen, läßt es von vornherein nicht aussichtslos erscheinen, bei der Prüfung eines größeren Krankenmaterials für gewisse Krankheitsgruppen charakteristische Differenzen aufzufinden, zumal für die Schlangengifthämolyse weniger die Beschaffenheit des Rezeptorenapparates, als der Ausdruck von Stoffwechselvorgängen maßgebend ist. Bereits das verschiedene Verhalten der einzelnen Blutarten gegenüber dem Cobragift, wie auch die wechselnde Eignung verschiedener Serumsorten für die Aktivierung weisen darauf hin, daß möglicherweise auch bei ein und derselben Species einerseits Unterschiede in der Empfindlichkeit der Blutkörperchen, andererseits Differenzen in der Aktivierungsfähigkeit der Sera vorkommen können.

Was zunächst die Empfindlichkeit der Blutkörperchen gegenüber dem Cobragift anlangt, so haben bereits KYES & SACHS festgestellt, daß Kaninchenblutproben verschiedener individueller Herkunft erhebliche Differenzen in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Cobragift aufweisen. SACHS konnte später die Tatsache feststellen, daß die Blutkörperchen von Rinderföten oder von neugeborenen Meerschweinchen der Cobragiftwirkung gegenüber erheblich empfindlicher sind als diejenigen Erwachsener, eine Differenz, die für Rinderblut bei der absoluten Unempfindlichkeit der Blutkörperchen erwachsener Rinder eine qualitative wird.

Wenden wir uns nun zu den Verhältnissen beim Menschen, so haben zuerst KYES & SACHS die Empfindlichkeit menschlicher Blutkörperchen gegenüber dem Cobragift bei verschiedenen Krankheiten untersucht, konnten aber, da sich bei dem zur Verfügung stehenden geringen Material keine wesentlichen Unterschiede ergaben, nur zu weiteren Untersuchungen in dieser Richtung auffordern. KRAUS konnte dann in Gemeinschaft mit RANZI, PÖTZL & EHRLICH feststellen, daß mit Spirochäten und Trypanosomen infizierte Tiere dem Cobragift gegenüber empfindlichere Blutkörperchen besitzen als normale, und daß sich die Blutkörperchen von Sarkomratten ebenso verhalten, während sich die Blutkörperchen von Carcinommäusen durch

eine erhöhte Resistenz auszeichnen. Auch beim Menschen fanden die genannten Autoren entsprechende Differenzen (cf. auch Grünbaum), jedoch sind die letzteren für eine praktisch-diagnostische Verwertung keineswegs geeignet. Denn auch bei anderen Krankheiten ist erhöhte Resistenz gegenüber der Cobragiftwirkung beschrieben worden, so von Hirschl & Pötzl für die Blutkörperchen bei Dementia praecox und juveniler Paralyse, was aber auch, worauf Brückner & Much hinwiesen, durchaus nicht immer der Fall ist. Nach v. Graff & v. Zubrzycki sind auch die Blutkörperchen Gravider und vom menschlichen Placentarblut resistenter als normale. In letzterer Hinsicht besteht also ein Gegensatz zu den von Sachs bei tierischem Fötalblut erhobenen Befunden. Endlich ist von R. Weil die Widerstandsfähigkeit der Blutkörperchen bei Syphilis hervorgehoben worden und daraus eine diagnostische Verwertbarkeit für Syphilis abgeleitet worden (vgl. hierzu auch Kraus, Ranzi, Ehrlich). In Uebereinstimmung damit hat auch Kuschakoff feststellen können, daß die Weilsche Cobragiftreaktion in einer bedeutenden Zahl der Syphilisfälle vorhanden ist, ohne daß sich aber eine diagnostische Methode darauf aufbauen ließe. In der Tat darf man nach den obigen Ausführungen einen für eine bestimmte Krankheitsform charakteristischen Ausfall bei diesem Vorgehen nicht erwarten. Weil hält indessen die Cobragiftreaktion spezifisch für Lues und betrachtet sie als eine wichtige Ergänzung der diagnostischen Methoden für Syphilis (vgl. hierzu auch Schwartz).

Ein anderes Prinzip, welches zur diagnostischen Verwertung der Cobragifthämolyse herangezogen wurde, ist die differente Eignung verschiedener Sera für die Aktivierung des Cobragifts. In dieser Hinsicht hat zunächst Sachs gezeigt, daß das Serum neugeborener Meerschweinchen in erheblich höherem Grade zur Aktivierung des Cobragiftes geeignet ist als das Serum erwachsener Meerschweinchen*). Beim Menschen haben entsprechende Untersuchungen von den Angaben Calmettes ihren Ausgang genommen. Calmette glaubte in seinen in Gemeinschaft mit Breton, Massol & Guérin ausgeführten Versuchen zu einer für die Tuberkulose charakteristischen Reaktion gelangt zu sein, welche darin besteht, daß das auf 56° erhitzte Serum von Tuberkulösen in Gemeinschaft mit Cobragift die Hämolyse von Pferdeblutkörperchen vermittelt. Nach den genannten Autoren ist die Reaktion sowohl für Menschen- als auch für Rindertuberkulose charakteristisch und gelegentlich auch mit der Milch tuberkulöser Frauen zu erhalten**). Jedoch haben die weiteren Prüfungen (vgl. hierzu Bauer & Lehndorff, Neubauer & Seiffert, Beyer, Heynemann, Kraus, v. Graff & Ranzi, Alessandrini, Römer, Novaczynski, Pekanovich, v. Graff & Zubrzycki, Grünbaum u. a.)***) auch hier ergeben, daß eine Spezifität für Tuberkulose nicht besteht, daß vielmehr auch in anderen Fällen, insbeson-

*) Durch Vergleich der $1/2$ Stunde lang auf 56° erhitzten Meerschweinchensera ergibt sich eine absolute Differenz, indem durch diesen Eingriff das Serum erwachsener Tiere, welches im aktiven Zustand lediglich durch Komplement wirkt, inaktiviert wird, während das Serum Neugeborener noch eine sehr erhebliche Aktivierungswirkung ausübt.

**) Vgl. auch die Angaben Calmettes über die Bindung der aktivierenden Serumstoffe an Tuberkelbacillen und Tuberkulin.

***) Verwiesen sei auch auf die neueren experimentellen Untersuchungen von H. & A. v. Grünbaum.

dere bei Carcinom, in der Schwangerschaft und bei Stillenden die nämliche aktivierende Wirkung des menschlichen Serums vorhanden ist. Im menschlichen Nabelschnurblut fehlt die Reaktion nach BAUER & LEHNDORFF, HEYNEMANN.

An dritter Stelle ist schließlich die Cobragifthämolyse in dem Sinne zu diagnostischen Zwecken herangezogen worden, daß die hemmende Wirkung der Sera gegenüber der Hämolyse durch Cobragift verglichen wird. Schon durch die Arbeiten von KYES ist bekannt, daß dem Serum nicht nur aktivierende, sondern auch hemmende Eigenschaften zukommen*), und zwar können diese Hemmungen einerseits durch Cholesterin, andererseits durch die Eiweißbestandteile des Serums veranlaßt sein. Für das Kaninchenblut haben KYES & SACHS insbesondere festgestellt, daß auch eine Hemmung der Cobragifthämolyse durch das artgleiche Serum bedingt wird. Eine entsprechende Anordnung liegt der in der menschlichen Pathologie zuerst von MUCH & HOLZMANN verwandten und als „Psychoreaktion" bezeichneten Methode zugrunde. Es handelt sich hierbei um die Untersuchung der hemmenden Wirkungen, welche menschliche (nach MUCH am besten frische und aktive) Sera gegenüber der Hämolyse von menschlichen Blutkörperchen durch Cobragift ausüben**). Nach MUCHS & HOLZMANNS ersten Angaben sollten diese Hemmungsreaktionen bei geeigneter Anordnung für gewisse Krankheitsformen, und zwar Dementia praecox und manisch-depressives Irresein, charakteristisch sein. Bei zeitlicher Beobachtung ist, worauf SCHULTZ hingewiesen hat, eine antilytische Wirkung des menschlichen Serums stets wahrzunehmen. Die Nachprüfung der MUCH-HOLZMANNschen Reaktion von seiten zahlreicher Autoren (cf. BAUER, ALT, HÜBNER & SELTER, ZALOZIELZKI, FRÄNKEL, KATTE & BIEROTTE, BEYER & WITTNEBEN, SCHULTZ, KRAUS, RANZI, PÖTZL & EHRLICH, PLAUT, GEISSLER, BONFIGLIO, OMOROKOW und viele andere) haben nun zunächst übereinstimmend ergeben, daß erhebliche individuelle Unterschiede in der Fähigkeit der einzelnen Menschensera, die Cobragifthämolyse zu hemmen, bestehen; jedoch ist die diagnostische Verwertbarkeit für bestimmte Krankheitsbilder der Methode abgesprochen worden. Insbesondere scheint das Nabelschnurblutserum Neugeborener (vgl. hierzu F. BAUER) allgemein die MUCH-HOLZMANNsche Reaktion aufzuweisen. BRÜCKNER & MUCH haben später selbst erkannt, daß von einer klinisch-diagnostischen Bedeutung der Hemmungsreaktion keine Rede sein kann. Immerhin scheint sie nach den Angaben der Autoren (cf. insbesondere GEISSLER, auch SCHULTZ u. a.) bei psychischen und Nervenkrankheiten in gehäuftem Maße aufzutreten. Was die Ursachen anlangt, so wird man bei allen Reaktionen, welche die Beziehungen zwischen Serum und Cobragift zum Gegenstand haben, berücksichtigen müssen, daß das erhaltene Ergebnis die Resultante darstellt von zwei im Blutserum vorhandenen antagonistischen Prinzipien, welche durch die Hämolyse hemmende und sie begünstigende Stoffe veranlaßt werden.

*) Ueber Hemmung der Cobragift-Lecithinhämolyse durch Cerebrospinalflüssigkeit vgl. BRETON, MASSOL und PETIT.

**) Dabei ist der verschiedenen Empfindlichkeit der menschlichen Blutkörperchen Beachtung zu schenken und von der Benutzung leicht löslicher Erythrocyten abzusehen (cf. HIRSCHL & POHL. BRÜCKNER & MUCH).

Wenn auch eine praktisch-diagnostische Verwertbarkeit der verschiedenen Methoden bisher nicht erreicht worden ist, wird man doch auch fernerhin mit der Möglichkeit rechnen dürfen, daß durch Modifikationen der Versuchsanordnung und Heranziehung der verschiedenartigsten Systeme von Blutkörperchen und Serum gerade die weitere Analyse der Schlangengifthämolyse zu Ergebnissen für die praktische Diagnostik führen könnte.

Literatur.

A. Zusammenfassende Darstellungen.

[1] Bang, J., Chemie und Biochemie der Lipoide. Wiesbaden **1911**; konf. auch Ergebnisse der Physiologie, 8. Jahrg., **1909**.

[2] — Die Cobragifthämolyse. Med. krit. Blätter in Hamburg, Bd. 1, H. 2, **1910**.

[1] Calmette, A., Vergiftungen durch tierische Gifte. Menses Handbuch der Tropenkrankh., Bd. 1, Leipzig **1905**.

[2] — L'hémolysine des venins de serpents. Bull. Inst. Pasteur, T. 5, 193, **1907**.

[3] — Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse. Paris **1907**.

[4] — Schlangengifte und über Antitoxine der Schlangengifte. Handbuch d. Technik u. Method. d. Immunitätsforsch., Bd. 1 u. 2, Jena **1908** u. **1909**; cf. auch dieses Handbuch, 1. Aufl., 2. Ergänzungsband, Jena **1909**.

[1] Faust, E. St., Die tierischen Gifte. Braunschweig **1906**.

[2] — Darstellung und Nachweis tierischer Gifte. Abderhaldens Handbuch d. biochem. Arbeitsmethoden, Bd. 2, **1910**.

Kobert, R., Spinnengifte. Eulenburgs Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde, 4. Aufl., **1912**.

Landsteiner, K., Hämagglutination und Hämolyse. Oppenheimers Handb. d. Biochemie, Bd. 2, **1909**.

Maass, Th. A., Tierische Gifte. Oppenheimers Handbuch d. Biochemie, Bd. 3, **1910**.

Noguchi, H., Snake venoms an investigation of venomons snakes with special reference to the phenomen of their venoms. Washington **1909**.

Oppenheimer, C., Toxine und Antitoxine. Jena **1904**.

Pick, E. P., Darstellung der Antigene mit chemischen und physikalischen Methoden. Handb. d. Technik u. Method. d. Immunitätsf., Bd. 1. Jena **1908** (cf. auch Bd. 1 des vorliegenden Handbuchs).

Porges, O., Ueber Kolloide und Lipoide in ihren Beziehungen zur Immunitätslehre. Handb. d. Technik u. Method. d. Immunitätsf., Bd. 2. Jena **1909**.

Pozzi-Escot, E., Les toxines et les venins et leurs anticorps. Paris **1906**.

Reicher, K., Die Rolle des Lecithins in der Immunitätslehre. Ergebnisse der wissenschaftl. Medizin, **1911**.

Rössle, R., Fortschritte der Cytotoxinforschung. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse d. path. Anat., 13. Jahrg., **1910**.

[1] Sachs, H., Tierische Toxine als hämolytische Gifte. Biochem. Centralbl., Bd.5, **1906**.

[2] — Die Hämolysine und die cytotoxischen Sera. Lubarsch-Ostertags Ergeb. der path. Anat., 11. Jahrg., **1907**.

[3] — Antigene tierischen Ursprungs. Handb. d. Technik u. Method. d. Immunitätsf., Bd. 1. Jena **1908**.

Samuely, F., Tierische Toxine. Oppenheimers Handb. d. Biochem., Bd. 1, **1909**.

B. Originalarbeiten.

Abderhalden, E., & Le Count, E. R., Die Beziehungen zwischen Cholesterin, Lecithin und Cobragift, Tetanustoxin, Saponin und Solanin. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ter., Bd. 2, H. 2, **1905**.

Alessandrini, P., Die Bedeutung und das Wesen der Calmetteschen Cobragiftreaktion für die Diagnose der Tuberkulose. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther., Bd. 9, 238, **1911**.

Alt, K., Psychiatrisch-neurolog. Wochenschr., **1909**, Nr. 11.

Altschul, J., Ueber Agfa-Lecithin. Biochem. Zeitschr., Bd. 44, 505, **1912**.

Amako, T., Experimentelle Untersuchungen über die komplexe Konstitution und Wirkungsweise der Hämolysine von Kaltblüterseris. Zeitschr. f. Chemotherapie, Bd. 1, 224, **1912.**

Arrhenius, S., Hämolytische Versuche. Biochem. Zeitschr., Bd. 11, 161, **1908** (cf. auch Meddelanden fr. K. Vetenskapsakademiens Nobelinstitut, Stockholm, Bd. 1, Nr. 10, **1908**, und „Immunochemie", Leipzig **1907**).

Arthus, M., Etudes sur les venins de serpents. Arch. internat. de physiologie, T. 12, 162 u. 271, **1912**; cf. auch T. 11, 1912, und Compt. rend. acad. des sc., T. 154, Nr. 2, **1912.**

[1]Arthus, M., & Stawska, B., De la vitesse de la réaction des antivenins sur les venins. Arch. internat. de physiol., T. 11, 339, **1912.**

[2]— Venins et antivenins. Compt. rend. acad. d. sc., T. 153, 355; cf. auch Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 71, 235, **1911.**

[3]— — Recherches expérimentales sur la sérothérapie anticobraique. Arch. intern. de physiol., T. 12, 28, **1912.**

[1]Bang, J., Physikochemische Verhältnisse der Blutkörperchen. Biochem. Zeitschrift, Bd. 16, 255, **1909.**

[2]— Cobragift und Hämolyse. I. Mitteilung. Biochem. Zeitschr., Bd. 11, 521, **1908.**

[3]— Cobragift und Hämolyse. II. Mitteilung. Ebenda, Bd. 18, 441, **1909.**

[4]— Cobragift und Hämolyse. III. Mitteilung. Ebenda, Bd. 23, 463, **1910.**

[5]— Zur Frage des Cobralecithids. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 8, 202, 1910/11.

[6]— Ueber Agfa-Lecithin. Bioch. Zeitschr., Bd. 46, 500, **1912.**

[1]Bang, J., & Overton, E., Studien über die Wirkungen des Cobragiftes. Biochem. Zeitschr., Bd. 31, 243, **1911.**

[2]— — Studien über die Wirkungen des Crotalusgiftes. Ebenda, Bd. 34, 428, **1911.**

Bauer, F., Eine besondere Reaktion im Nabelschnurblute Neugeborener. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 27. Cf. auch Centralbl. f. Bakt., Abt. 1, Ref., Bd. 44, Beiheft S. 50, **1909.**

[1]Bauer, F., & Lehndorff, H., Die Aktivierung der Cobragifthämolyse durch menschliche Sera. Wien. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 28.

[2]— — Das Verhalten des Serums Schwangerer zur Cobragift-Pferdebluthämolyse. Folia serologica, Bd. 3, 87, **1909.**

Belonowski, G., Zur Frage der Beziehungen der Toxine zu den Zellelementen des Organismus. Biochem. Zeitschr., Bd. 5, 65, **1907.**

[1]Beyer, W., Ueber die cobragiftaktivierende Eigenschaft menschlicher Blutseren und über den Mechanismus der Cobragifthämolyse. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 43. Cf. auch Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 14.

[2]— Ueber Hämolysereaktion bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 16, **1910.**

Beyer, W., & Wittneben, W., Untersuchungen über Hemmung der Cobrahämolyse durch das Serum von Geisteskranken und körperlich Kranken. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 29.

Bezzola, C., Ueber die Beziehungen zwischen Lecithin und Serumkomplement bei der Hämolyse durch Cobragift. Centralbl. f. Bakt., Abt. 1, Orig., Bd. 46, 433, **1908.**

Böhm, R., Ueber das Gift der Larven von Diamphidia locusta. Arch. f. exper. Path., Bd. 38, 424, **1896.**

Bonfiglio, F., Sulla specifita clinica della psicoreazione di Much-Holzmann. Policlinico, **1909.**

Braun, H., Beiträge zur Kenntnis des Komplementes. Biochem. Zeitschr., Bd. 31, 65, **1911.**

Bredig, G., Diskussionsbemerkungen. Zeitschr. f. Elektrochemie, 10. Jahrg., **1904.**

Breton, M., Massol, L., & Petit, G., Influence du liquide céphalorachidien sur le pouvoir hémolytique du venin de cobra en présence de lécithine. Compt. rend. soc. de Biol., T. 64, 210, 1908.

Briot, A., Etudes sur le venin de la vive (Trachinus Draco). Journ. de physiol., T. 5, 271, **1903.**

Browning, C. H., Cruickshank, J., & M'Kenzie, J., Gewebskomponenten, die bei der Wassermannschen Reaktion beteiligt sind, insbesondere Lecithin und Cholesterin. Biochem. Zeitschr., Bd. 25, 85, **1910**; cf. auch Journ. path. and bact., Vol. 16, 135, **1911.**

Browning, C. H., & Mackie, T. J., The relationship of the complementing action of fresh serum with immune body to its hemolytic effect with cobra venom. Journ. of path. and bact., Vol. 17, 120, **1912**; cf. auch Biochem. Zeitschr., Bd. 43, 229, **1912** und Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 17, S. 1, **1913**.

Bruck, C., Ueber das Gift der Stechmücke. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 39, S. 1787.

Bruck, C., & Stern, M., Quecksilberwirkung und Syphilisreaktion. Wien. klin. Wochenschr., **1910**, Nr. 15.

Brückner, E. L., & Much, H., Weitere Mitteilungen über die Hemmungsreaktion menschlicher Sera gegenüber Cobragift. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 33.

[1] Calmette, A., Contribution à l'étude des venins des toxines et des sérums antitoxiques. Ann. Pasteur, T. 9, **1895**; cf. auch T. 8, **1894**.

[2] — Sur l'action hémolytique du venin de cobra. Compt. rend. de l'acad. des scienc., T. 134, Nr. 24, **1902**.

[3] — Neue Methoden zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschrift, **1908**, Nr. 40.

Calmette, A., & Massol, L., Relations entre le venin de cobra et son antitoxine. Ann. Inst. Pasteur, T. 21, 929, **1907**.

Calmette, A., Massol, L., & Breton, M., La réaction d'activation du venin de cobra etc. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 65, 648, **1908**; cf. auch Compt. rend. acad. des scienc., T. 146, 676, **1908**.

Calmette, A., Massol, L., & Guérin, C., Sur les propriétés activantes des sérum d'animaux sains et d'animaux tuberculeux ou tuberculinés à l'égard du venin de cobra. Compt. rend. acad. des scienc., T. 146, 1076, **1908**.

[1] Camus, L., & Gley, E., Recherches sur l'action physiologique du sérum d'anguille. Arch. internat. de pharmaco-dynamie, T. 5, **1898**.

[2] — — Nouvelles recherches sur l'immunité contre le sérum d'anguille. Ann. Inst. Pasteur, T. 13, **1899**.

[3] — — Sur le mécanisme de l'action hémolytique du sérum d'anguille. Compt. rend. acad. scienc., T. 154, 1630, **1912**.

[4] — — Recherches sur l'action physiologique des ichtyotoxines. Contributions à l'étude de l'immunité. (Gesammelte Arbeiten.) Paris (Masson & Co.), **1912**.

Coca, A. F., The plurality of the toxic substances of snake venom. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, 134, **1912**.

Cooke, E., & Loeb, L., Hemolytic action of the venom of Heloderma suspectum. Proc. soc. f. exp. med. and biol., Vol. 5, 104, **1908**.

[1] Delezenne, C., Ueber das Vorkommen einer Kinase im Schlangengift. Compt. rend. de l'acad. des scienc., T. 135, **1902**.

[2] — Action du suc pancréatique et du suc intestinal sur les hématies. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 55, **1903**.

[1] Delezenne, C., & Ledebt, S., Action du venin de cobra sur le sérum de cheval. Ses rapports avec l'hémolyse. Compt. rend. acad. scienc., T. 152, 790, **1911**.

[2] — — Formation de substances hémolytiques et de substances toxiques aux dépens du vitellus de l'œuf soumis à l'action du venin de cobra. Compt. rend. acad. scienc., T. 153, 81, **1911**; cf. auch Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 71, 121, **1911**.

[3] — — Nouvelle contribution à l'étude des substances hémolytiques dérivées du sérum et du vitellus de l'œuf, soumis à l'action des venins. Compt. rend. acad. scienc., T. 155, 1101, **1912**.

Detre, L., & Sellei, J., Die hämolytische Wirkung des Sublimats. Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 30 und Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 45 und 46; cf. auch ebenda, **1905**, Nr. 42 und 49.

Dohi, Sh., Ueber die hämolytische Wirkung des Sublimats. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 5, 626, **1909**.

Dold, H., & Ungermann, E., Beiträge zum Mechanismus der Toxinwirkung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, 86, **1911**.

[1] v. Dungern & Coca, Ueber Hämolyse durch Schlangengift. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 47.

[2] — — Ueber Hämolyse durch Schlangengift II. Biochem. Zeitschr., Bd. 12, 407, **1908**.

[3] — — Ueber Hämolyse durch Kombination von Oelsäure oder ölsaurem Natrium und Cobragift. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 3.

EISENMANN, A., Zur Kenntnis des chemischen Verhaltens der Toxine. Inaug.-Diss. Berlin, **1907**.

EVANS, H. M., Observations on the poisoned spines of the weever fish (Trachinus draco). Brit med. journ., **1907**, Nr. 2402.

[1] FAUST, E. ST., Ueber das Ophiotoxin aus dem Gifte der ostindischen Brillenschlange Cobra di Capello (Naja tripudians). Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 56, 236, **1907**.

[2] — Ueber das Crotalotoxin aus dem Gifte der nordamerikanischen Klapperschlange (Crotalus adamanteus). Ebenda, Bd. 64, 244, **1911**.

FAUST, E. ST., & TALLQUIST, T. W., Ueber die Ursache der Bothriocephalusanämie. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 57, **1907**.

[1] FLEXNER, S., & NOGUCHI, H., Snake venom in relation to haemolysis, bacteriolysis and toxicity. Journ. of exper. med., Vol. 6, Nr. 3, **1902**.

[2] — — The constitution of snake venom and snake sera. Univ. of Penna. med. bull., **1902** (Nov.).

[3] — — On the plurality of cytolysins in snake venom. Journ. of path. and bact., Vol. 10, **1903**; Univ. of Penna. med. bull., Juli-August **1903**.

[4] — — Upon the production and properties of anti-crotalus serum. Journ. of med. research., Vol. 11, Nr. 2, **1904**.

FRÄNKEL, C., KATHE & BIEROTTE, Eine Reaktion im Blute von Geisteskranken. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 29.

FRÄNKEL, E., Ueber Serumhämolysine. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 10, 388, **1911**.

FRASER, T. R., Immunisation against serpents venom and the treatment of snake bite with antivenene. Nature, April **1896**; Brit. med. journ. **1895** und **1896**.

FRIEDBERGER, E., Ueber den Mechanismus der Anaphylatoxinbildung und die Beziehungen zwischen Anaphylatoxin und Toxin. Berl. klin. Wochenschrift, **1911**, Nr. 42.

[1] FRIEDBERGER, E., (& KUMAGAI, T.), Berl. mikrobiol. Gesellsch. Berl. klin. Wochenschr., **1912**, Nr. 21.

[2] — — Demonstration von Giftwirkungen mittels graphischer Methoden. Centralbl. f. Bakt., Abt. 1, Ref., Bd. 54, Beiheft S. 39, **1912**.

FRIEDBERGER, E., & SEELIG, A., Zur Hämolyse bei den Kaltblütern. Centralbl. f. Bakt., Bd. 46, **1908**.

[1] FRIEDEMANN, U., Ueber ein komplexes Hämolysin der Bauchspeicheldrüse. Deutsche med. Wochenschr., **1907**, Nr. 15.

[2] — Ueber die hämotoxischen Stoffe der Organe. Arch. f. Hyg., Bd. 69, 105, **1909**.

[1] GEISSLER, W., Die Cobrareaktion. Münch. med. Wochenschr., **1909**.

[2] — Ergebnisse und neuere Untersuchungen über die Hemmungsreaktion im Blute von Geisteskranken. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 7 (cf. auch Nr. 20).

GENGOU, O., Etude de l'action empêchante du citrate de soude sur l'hémolyse par le venin de cobra. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 62, Nr. 9, **1907**.

[1] GOEBEL, O., Contribution à l'étude de l'agglutination par le venin de cobra. Compt. rend. de la soc. de Biol., T. 58, **1905**.

[2] — Contribution à l'étude de l'hémolyse par le venin de cobra. Ebenda, **1905**.

[3] — Action du venin de cobra sur les trypanosomes. Ann. de la soc. de méd. de Gand, **1905**.

v. GRAFF, E., & v. ZUBRZYCKI, J., Die Cobragiftpferdebluthämolyse in der Schwangerschaft und bei Carcinom. Münch. med. Wochenschr., **1912**, Nr. 11; cf. auch Arch. für Gynäkologie, Bd. 95, 732, **1912**.

[1] GRÜNBAUM, H. G., & GRÜNBAUM, A. S., On an haemolytic test for susceptibility to sarcoma in rats and human beings, with observations on treatment. Journ. of path. and bact., Vol. 17, 82, **1912**.

[2] — — Note on the effect of injection of toxins and vaccines on cobra venom haemolysis. Ebenda, **1912**, p. 126.

HAENDEL, L., & GILDEMEISTER, E., Experimentelle Untersuchungen über das Gift der Larve von Diamphidia simplex Péringuey (Diamphidia locusta Fairmaire). Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 40, 123, **1912**.

HAUSMANN, W., Ueber die Entgiftung durch Cholesterin. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Pathol., Bd. 6, **1906**; cf. auch Wien. klin. Wochenschrift, **1905**.

Heubner, W., Ueber das Pfeilgift der Kalahari. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 57, **1907**.
Heynemann, Th., Eine Reaktion im Serum Schwangerer, Kreißender und Wöchnerinnen. Arch. f. Gynäkol., Bd. 90, Heft 2, **1909**.
Hirschl, J. A., & Pötzl, O., Ueber das Verhalten verschiedener menschlicher Sera und Blutkörperchen bei der Hämolyse durch Cobragift. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 27; cf. auch Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 44, **1909** (Beilage).
[1] Jacoby, M., Ueber die Wirkung des Cobragiftes auf das Nervensystem. Salkowski-Festschrift, Berlin **1904**.
[2] — Ueber die Empfindlichkeit und das Rezeptionsvermögen der Zellen bei normalen und immunisierten Tieren. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path., Bd. 6, **1904**.
Ishizaka, T., Studien über das Habuschlangengift. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 4, 88, **1907**.
Kammann, O., Weitere Studien über das Pollentoxin. Biochem. Zeitschr., Bd. 46, 151, **1912**.
Knebel, M., Ist das Sarcosporidiotoxin ein Gift der Protozoen oder ein Bakteriengift? Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 66, 523, **1912**.
[1] Kobert, R., Beiträge zur Kenntnis der Giftspinnen. Stuttgart **1901**.
[2] — Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart **1904**.
Konstansoff, S. W., Die Immunisation gegen das Gift der Karakurtspinne (Lathrodectes tredecimguttatus) und das antitoxische (Antikarakurt-) Serum Russkij Wratsch, **1907**, Nr. 17 und 22.
Kossel, H., Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Berl. klin. Wochenschr., **1908**.
Kraus, R., Carcinomzelle und Carcinomreaktionen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 54, Beiheft S. 95, **1912**.
Kraus, R., v. Graff, E., & Ranzi, E., Ueber neuere serologische Methoden zur Diagnose maligner Tumoren. Wien. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 28; cf. auch Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 50, **1911** (Beiheft).
Kraus, R., Pötzl, O., Ranzi, E., & Ehrlich, H., Ueber das Verhalten menschlicher und tierischer Blutkörperchen gegenüber Cobragift unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Wien. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 29.
Kraus, R., Ranzi, E., & Ehrlich, H., Biologische Studien bei malignen Tumoren der Menschen und Tiere. Sitzungsberichte d. Kais. Akad. d. Wissensch. zu Wien, Math.-Naturw. Klasse, Bd. 119, Abt. III, Januar **1910**.
Kuschakoff, P., Zur Frage über die Verwertung der Widerstandsfähigkeit menschlicher Erythrocyten gegenüber Cobragift für die Diagnose der Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 12, 532, **1912**.
Küttner, S., Ueber den Einfluß des Lecithins auf die Wirkung der Verdauungsfermente. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 50, **1907**.
[1] Kyes, P., Ueber die Wirkungsweise des Cobragiftes. Berl. klin. Wochenschr., **1902**, Nr. 38 und 39.
[2] — Ueber die Isolierung von Schlangengift-Lecithiden. Ebenda, **1903**, Nr. 42 und 43.
[3] — Cobragift und Antitoxin. Ebenda, **1904**, Nr. 19.
[4] — Lecithin und Schlangengifte. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 41, 273, **1904**.
[5] — Ueber die Lecithide des Schlangengiftes. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 99, **1907**.
[6] — Bemerkungen über die Lecithidbildung. Biochem. Zeitschr., Bd. 8, 42, **1908**.
Kyes, P., & Sachs, H., Zur Kenntnis der cobragiftaktivierenden Substanzen. Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 2—4.
Lamb, G., On the action of the venoms of the Cobra and of the Daboia on the red blood corpuscles and the blood plasma. Scient. mem. by offic. of the med. and san. depart. of the govern. of India. New series Nr. 4, **1903**.
[2] — Snake venoms in relation to haemolysis. Ebenda, **1905**, Nr. 17.
Landsteiner, K., & Fürth, J., Ueber die Reaktivierung von hämolytischem Immunserum durch Lösungen von Hämotoxinen und durch Kaltblütersera. Wien. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 7.
[1] Landsteiner, K., & Jagic, N., Ueber Analogien der Wirkung kolloidaler Kieselsäure mit den Reaktionen der Immunkörper und verwandter Stoffe. Wien. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 3.

[2]LANDSTEINER, K., & JAGIC, N., Ueber Reaktionen anorganischer Kolloide und Immunkörperreaktionen. Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 27.

LANDSTEINER, K., & ROCK, H., Untersuchungen über Komplementwirkung. Zeitschrift f. Immunitätsforsch., Bd. 14, 14, **1912**.

[1]LANGER, J., Untersuchungen über das Bienengift. Arch. internat. de pharmacodynamie, T. 6, **1899**.

[2]— Bienengift und Bienenstich. Bienenvater, Jahrg. 33, Nr. 10, **1901**; cf. auch Festschrift für F. J. PICK, **1898**.

LAUNOY, L., Contribution à l'étude des phénomènes nucléaires de la sécrétion: cellules à venins et cellules à enzymes. Ann. des scienc. nat., T. 18, **1903**; cf. auch Compt. rend. acad. scienc., T. 135, 401, **1903**.

LAZAR, E., Ueber hämolytische Wirkung des Froschserums. Wien. klin. Woch., **1904**.

LEVADITI, C., & ROSENBAUM, A., Action des substances hémolytiques sur les protozoaires, les spirochètes et les vibrions. Ann. Inst. Pasteur, T. 22, 323, **1908**.

[1]LEVY, R., Relations entre l'arachnolysine et les organes génitaux femelles des Araignées (Epeirides). Compt. rend. acad. scienc., T. 154, 77, **1912**.

[2]— Sur le mécanisme de l'hémolyse par l'arachnolysine. Compt. rend. acad. des scienc., T. 155, Nr. 3, **1912**.

LIEFMANN, H., Ueber die Hämolysine der Kaltblüterseren. Berl. klin. Wochenschrift, **1911**, Nr. 37.

LIEFMANN, H., & ANDREEW, Ueber das Hämolysin des Aalserums. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 11, 707, **1911**.

LÜDECKE, K. R., Zur Kenntnis der Glyzerinphosphorsäure und des Lecithins. Inaug.-Diss. München **1905**.

MADSEN, TH., Toxins and antitoxins. Brit. med. journ., **1904**, p. 567.

MADSEN, TH., & NOGUCHI, H., Toxins and antitoxins, snake venoms and antivenins. Journ. of exper. med., Vol. 9, Nr. 1, **1907**.

MANWARING, W. H., Ueber die Lecithinase des Cobragiftes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 6, 513, **1910**; cf. auch Johns Hopkins hosp. bull., Vol. 21, Nr. 234, **1910**.

[1]MARTIN, C. J., Further observations concerning the relation of the toxins and antitoxins of snake venom. Proc. roy. soc., Vol. 64, **1898**.

[2]— Discussion on immunity. Brit. med. journ., **1904**.

MARTIN, C. J., & CHERRY, TH., The nature of antagonism between toxins and antitoxins. Proc. of the roy. soc., Vol. 63, **1898**.

MASSOL, L., Action des radiations de la lampe en quartz à vapeurs de mercure sur le venin de cobra et sur son antitoxine. Compt. rend soc. de Biol., T. 71, 183, **1911**.

MAYER, P., Ueber Lecithinzucker und Jecorin, sowie über das physikalisch-chemische Verhalten des Zuckers im Blut. Biochem. Zeitschr., Bd. 1, **1906**.

MEYERSTEIN, W., Ueber die Beziehungen von Lipoidsubstanzen zur Hämolyse. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 62, 258, **1910**.

MICHAELIS, L., & RÓNA, P., Ueber die Löslichkeitsverhältnisse von Albumosen und Fermenten im Hinblick auf ihre Beziehungen zu Lecithin und Mastix. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, **1907**.

MINZ, A., Ueber Toxolecithide. Biochem. Zeitschr., Bd. 9, 357, **1908**.

[1]MORGENROTH, J., Ueber die Wiedergewinnung von Toxin aus seiner Antitoxinverbindung. Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 50.

[2]— Weitere Beiträge zur Kenntnis der Schlangengifte und ihrer Antitoxine. Arb. a. d. pathol. Inst. Berlin, **1906**.

[1]MORGENROTH, J., & CARPI, U., Ueber ein Toxolecithid des Bienengiftes. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 44.

[2]— — Ueber Toxolecithide. I. Mitteilung. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 248, **1907**.

[1]MORGENROTH, J., & KAYA, R., Ueber eine komplementzerstörende Wirkung des Cobragiftes. Biochem. Zeitschr., Bd. 8, 378, **1908**.

[2]— — Ueber Toxolecithide. II. Mitteilung. Biochem. Zeitschr., Bd. 25, 88, **1910**.

MORGENROTH, J., & PANE, D., Ueber Beobachtungen reversibler Veränderungen an Toxinen. Biochem. Zeitschr., Bd. 1, 354, **1906**.

[1]MORGENROTH, J., & REICHER, K., Zur Kenntnis der durch Toxolecithide erzeugten Anämie und deren medikamentöser Beeinflussung. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 38.

[2] Morgenroth, J., & Reicher, K., Weiterer Beitrag zur Kenntnis der durch Toxolecithide erzeugten Anämie und deren medikamentöser Beeinflussung. Charité-Annalen, Jahrg. 33.

Morgenroth, J., & Rosenthal, O., Zur Kenntnis der Toxinmodifikationen. Biochem. Zeitschr., Bd. 2, 383, **1907**.

Morgenroth, J., & Schäfer, P., Zur Kenntnis der hämolytischen Organextrakte. Biochem. Zeitschr., Bd. 21, 305, **1909**; cf. auch Schäfer, ebenda, Bd. 35, 445, **1911**.

Mosso, A., Die giftige Wirkung des Serums der Muräniden. Arch. f. exper. Pathol., Bd. 25, **1889**.

Mosso, U., Recherches sur la nature du venin que se trouve dans le sang de l'anguille. Arch. ital. di biol., Vol. 12, **1889**.

Much, H., Ueber eine biologische Reaktion bei Geisteskranken. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 44, Beiheft, **1909**.

Much, H., & Holzmann, W., Eine Reaktion im Blute von Geisteskranken. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 20.

Myers, W., On the interaction of toxin and antitoxin, illustrated by the reaction between cobralysin and its antitoxin. Journ. of path. and bact. (Path. soc. of London), Vol. 6, **1900**.

Neubauer & Seiffert, Untersuchungen über den Wert der Cobragiftaktivierung durch Serum tuberkulöser Rinder für diagnostische Zwecke. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhyg., **1909**, S. 193.

[1] Neuberg, C., & Reicher, C., Lipolyse, Agglutination und Hämolyse. II. Mitteilung. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 281, **1907**.

[2] — — III. Mitteilung. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 35.

Neuberg, C., & Rosenberg, E., Lipolyse, Agglutination und Hämolyse. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 2.

Neufeld, F., & Dold, H., Ueber Bakterienempfindlichkeit und ihre Bedeutung für die Infektion. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 2.

[1] Noc, F., Sur quelques propriétés physiologiques des différents venins de serpents. Ann. Pasteur, T. 18, **1904**.

[2] — Propriétés bactériolytiques et anticystasiques du venin de cobra. Ann. Pasteur, T. 19, **1905**.

[1] Noguchi, H., The interaction of the blood of cold-blooded animals, with reference to hemolysis, agglutination and precipitation. Bull. university of Penna., **1902**.

[2] — The effects of venom upon the blood corpuscles of cold-blooded animals. Univ. of Penna. med. bull., Juli-Aug., **1903**.

[3] — Immunisation against rafflesnatre venoms. Ebenda, **1904**.

[4] — Discussion on immunity. Brit. med. journ., **1904**, p. 580.

[5] — A study of the protective action of snake venom upon blood corpuscles. Journ. of exp. med., Vol. 7, **1905**. (Siehe auch Proc. of the soc. for exp. biol. and med.)

[6] — On certain thermostabile venom activators. Ebenda, Vol. 8, Nr. 1, **1906**.

[7] — On extracellular and intracellular venom activators of the blood, with especial reference to lecithin and fatty acids and their compounds. Journ. of exp. med., Vol. 9, 436, **1907**.

[8] — Ueber eine lipolytische Form der Hämolyse. Biochem. Zeitschr., Bd. 6, 185, **1907**.

Nolf, M., Pouvoir auto-hémolytique de la rate après administration intraveineuse de venin de cobra. Compt. rend. soc. de Biol., T. 70, 554, **1911**.

Nolf, P., Immunité et anaphylaxie pour le venin de cobra. Bull. de l'acad. roy. de Belgique, **1910**, Nr. 8, p. 669; cf. auch Arch. internat. de physiol., T. 9 u. 10, **1910**.

Novaczynski, J., Die Cobragiftreaktion von Calmette und ihre diagnostische Bedeutung in bezug auf Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 18, S. 26, **1911**.

[1] Omorokow, L., Ueber die Ablenkung der Cobragifthämolyse bei Geisteskrankheiten. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 41.

[2] — Ueber die Wirkung des Cobragiftes auf die Komplemente. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 10, 285, **1911**.

Otto, R., & Sachs, H., Ueber Dissoziationserscheinungen bei der Toxin-Antitoxinverbindung. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther., Bd. 3, **1906**.

Pascucci, O., Ueber die Wirkung des Ricins auf Lecithin. Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Path., Bd. 7, **1905**.

Pekanovich, St., Ueber den diagnostischen Wert der Serumreaktionen bei Tuberkulose, mit besonderer Rücksicht auf die Cobrareaktion. Deutsche med. Wochenschr., **1910**, Nr. 4.

[1] Phisalix, C., Antagonisme entré le venin des vespidae et celui de la vipère ,le premier vaccine contre le second. Compt. rend. soc. de Biol., T. 49, 1031, **1897**.

[2] — Action physiologique du venin du Salamandre. Ebenda, T. 49, 723, **1897**.

[3] — Propriétés immunisantes du venin du Salamandre. Ebenda, T. 49, 823. **1897**.

Plaut, F., Ueber die von Much und Holzmann beschriebene Cobragiftreaktion bei Geisteskranken. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 30.

Pröscher, F., Zur Kenntnis des Krötengiftes. Hofmeisters Beitr., Bd. 1, **1902**.

Pugliese, A., Die methämoglobinbildende Wirkung des Krötengiftes. Arch. di farmac. e terap., **1898**; zit. nach Pröscher.

Reiss, E., Eine Beziehung des Lecithins zu Fermenten. Berl. klin. Wochenschrift, **1904**, Nr. 45.

[1] Ritz, H., Sublimat und Wassermannsche Reaktion. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 7, 170, **1910**.

[2] — Ueber die Wirkung des Cobragiftes auf die Komplemente. Ebenda, Bd. 13, 62, **1912**.

Römer, R., Ueber den Lipoidgehalt und die Cobrahämolyse aktivierende Fähigkeit des Serums Schwangerer und Nichtschwangerer. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 71, 350, **1912**.

Rogers, L., The physiological action and antidotes of colubrine and viperine snake venoms. Philosophical transactions of the royal soc. of London, Ser. B, Vol. 197, **1904**.

[1] Sachs, H., Zur Kenntnis des Kreuzspinnengifts. Hofmeisters Beitr., Bd. 2, **1902**.

[2] — Ueber Differenzen der Blutbeschaffenheit in verschiedenen Lebensaltern. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 34, 686, **1903**.

[3] — Ueber die Konstitution des Tetanolysins. Berl. klin. Wochenschr., **1904**.

[4] — Ueber die Bedeutung des Danysz-v. Dungernschen Kriteriums nebst Bemerkungen über Prototoxoide. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 37. **1904**.

[5] — Welche Rolle spielt das Lecithin bei der Sublimathämolyse? Wien. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 35.

[6] — Ueber die Beziehungen des Cobragiftes zu den roten Blutzellen. Münch. med. Wochenschr., **1908**, Nr. 9.

[7] — Zur Frage des Cobralecithids. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, 210, **1910**.

[8] — Diskussionsbemerkungen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Ref., Bd. 54, Beiheft, S. 44, **1912**.

Sachs, H., & Omorokow, L., Ueber die Wirkung des Cobragiftes auf die Komplemente. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, 710, **1911**.

Schultz, J. H., Untersuchungen über die Much-Holzmannsche Psychoreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1909**, Nr. 30.

Schwartz, New-York med. journ., Jan. **1912**, zit. nach Weil.

Selter, H., & Hübner, H., Ueber die Cobragifthämolyse und die Much-Holzmannsche Psychoreaktion. Med. Klinik, **1910**, Nr. 21 (cf. auch Deutsche med. Wochenschr., **1909**, Nr. 27).

Starcke, F., Ueber die Wirkung des Giftes der Larven von Diamphidia locusta. Arch. f. exp. Pathol., Bd. 38, 428, **1896**.

Stephens, J. W. W., The haemolytic action of snake toxins and toxic sera. Journ. of path. and bact., Vol. 6, 273, **1900**.

Stephens, J. W. W., & Myers, W., The action of cobra poison on the blood. Journ. of path. and bact., Vol. 5, 279, **1898**.

v. Szily, A., Ueber die agglutinationsvermittelnde Funktion des Kreuzspinnengiftes. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, 280, **1910**.

Tallquist, T. W., Zur Pathogenese der perniziösen Anämie, mit besanderer Berücksichtigung der Bothriocephalusanämie. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 61, **1907**.

Tchistovitch, Th., Etudes sur l'immunisation contre le sérum d'anguille. Ann. Inst. Pasteur, T. 13, **1899**.

Teichmann, E., Ueber das Gift der Sarkosporidien. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 20, 97, **1910**.

Teichmann, E., & Braun, H., Ueber ein Protozoentoxin (Sarkosporidiotoxin). Arch. f. Protistenk., Bd. 22, 351, **1911**.

Teruuchi, Y., Die Wirkung des Pankreassaftes auf das Hämolysin des Cobragiftes und seine Verbindung mit dem Antitoxin und Lecithin. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 51, 478, **1907**.

Trommsdorff, R., Experimentelle Untersuchungen über eine von Buschleuten zum Vergiften der Pfeilgifte benutzte Käferlarve. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. 15, **1911**.

de Waele, H., Recherches sur l'anaphylaxie contre les toxines et sur le mode d'absorption des toxines. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 478, **1909**.

[1] Weil, R., On the resistance of human erythrocytes to cobra venom. Journ. of infections diseases, Vol. 6, p. 5, **1909**; cf. auch Journ. of med. res., Vol. 19, 2, **1908**.

[2] — On the variation in the resistance of human erythrocytes in disease to hemolysins, with especial reference to syphilis. Proc. of the soc. of exp. biol. and med., Vol. 7, Nr. 1, p. 2, **1909**.

[3] — Bemerkungen zur Arbeit von Dr. Kuschakoff „Zur Frage über die Verwertung der Widerstandsfähigkeit menschlicher Erythrocyten gegenüber Cobragift für die Diagnose der Syphilis". Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 13. 216, **1912**.

Weinberg, M., Toxines vermineuses. Bull. Inst. Pasteur, T. 10, 969, 1017, 1065, **1912**.

Wohlgemuth, J., Untersuchungen über den Pankreassaft des Menschen. 4. Mitteilung. Ueber ein in ihm enthaltenes komplexes Hämolysin und über die Darstellung des Lecithids. Biochem. Zeitschr., Bd. 4, 271, **1907**.

Zaloziecki, A., Zum Wesen der sogenannten „Psychoreaktion" nach Much. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 30.

v. Zubrzycki, J., Ueber die Aktivierung des Cobragiftes durch Organextrakte. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. 61, 232, **1911**.

XIX.

Ricin, Abrin und Crotin und deren Antitoxine.

Von

Martin Jacoby.

Ricin, Abrin, Crotin, deren Toxikologie zuerst Kobert und seine Schüler eingehend studiert haben, werden nach einem Vorschlage von Jacoby als Phytotoxine zusammengefaßt, weil es sich um Substanzen aus der Pflanzenwelt handelt, denen echter Antigen- und Toxincharakter zukommt. Wenn sie auch die markantesten Vertreter der Gruppe sind, so stehen sie doch keineswegs vereinzelt in der Natur da. Ehrlich hat außerdem das Robin gelegentlich untersucht. Substanzen, wie das Phasin, reihen sich nur lose an die Phytotoxine an; ihre Beziehungen zu dem Pollentoxin, dessen Wirkungsart überhaupt noch einigermaßen dunkel ist, sind noch nicht zu übersehen.

Was den Phytotoxinen besondere Bedeutung verleiht, ist ihre hervorragende Eignung für Versuche auf dem Gebiete der Immunitätslehre. Am Ricin und Abrin hat Ehrlich eine Reihe von Grundphänomenen zuerst aufgedeckt. Die Phytotoxine sind Substanzen von großer Wirksamkeit. Die Trockenpräparate, welche fabrikatorisch hergestellt werden, sind von mindestens jahrelanger Haltbarkeit. Die Wirksamkeit der Phytotoxine ist sehr vielseitig. Man kann mit ihnen Agglutination und Hämolyse erzielen, Präzipitinreaktionen studieren, lokale Immunität erreichen und anderes mehr. Für die Spezifität der Antikörperbildung und Antikörperbindung haben sie sehr früh Material geliefert; daß man Pflanzenstoffe biologisch differenzieren kann, hat man zuerst an ihnen erkannt. Bei dem sehr weitgehenden, wenn auch keineswegs vollkommenen Parallelismus, der bei den Phytotoxinen zwischen Reagenzglasversuch und Tierversuch besteht, hat der Reagenzglasversuch hier ausgedehnte Verwendung gefunden und allgemein wertvolle Aufschlüsse ermöglicht.

Ricin.

Ricin findet sich im Samen der Ricinuspflanze und kann entweder aus den Rückständen dargestellt werden, welche bei der Extraktion des Ricinusöls in Form von Preßkuchen gewonnen werden oder in haltbarer Form von chemischen Fabriken (Merck-Darmstadt, Vereinigte Chemische Werke Charlottenburg) bezogen werden.

Das Mercksche Präparat war in früheren Jahren sehr wirksam und verhältnismäßig frei von störenden Verunreinigungen. Es wird

dargestellt nach der Vorschrift von Kobert, der sich als einer der ersten um die Erforschung des Ricins große Verdienste erworben hat.

„Die pulverisierten Samen werden mit Aether, dann auch noch mit Alkohol erschöpft, um Fette, Lecithin, Cholesterin, Alkaloide usw. zu beseitigen, endlich mit 10-proz. Kochsalzlösung bei 37 bis 40° C 24 Stunden mazeriert und das Filtrat der Mazeration durch Eintragen von Ammonsulfat bis zur Sättigung gefällt. Der Niederschlag wird bei Zimmertemperatur getrocknet und kann so jahrelang aufbewahrt werden, wobei er allerdings allmählich unlöslich und unwirksam wird. Will man das dem Niederschlag noch reichlich anhaftende Chlornatrium und Ammonsulfat entfernen, so kann man dies durch Dialyse, denn unsere Substanz dialysiert nicht.“

Das Ricin der Vereinigten Chemischen Werke Charlottenburg ist ein Präparat, das mit voller Absicht weit weniger gereinigt ist, als das Mercksche Ricin. Es wird nämlich nach den Angaben von Jacoby hergestellt, um zur quantitativen Prüfung auf Pepsin zu dienen. Da hierbei die Eiweißkörper in Betracht kommen, welche neben dem eigentlichen Ricin sich im Ricinussamen finden, so sind diese Substanzen natürlich nicht entfernt. Auch ist das Präparat für die Fragen der Immunitätsforschung nicht wie das Mercksche studiert worden. Jedoch steht seine Giftigkeit nach Miessner und Rewald dem Merckschen Präparat nicht nach, während sein Preis viel geringer ist.

Ueber die Ricinuspflanze, Ricinus communis, auch Wunderbaum, Christuspalme oder Kerrabaum genannt, entnehme ich einer Zusammenstellung von Miessner folgendes: Die Pflanze, die zur Familie der Euphorbiaceen oder Wolfsmilchgewächse gehört, ist über sämtliche Tropen- und einige gemäßigte Länder der Erde verbreitet. In Indien und Afrika stellt dieses Gewächs einen Baum dar, der eine Höhe bis zu 12 m erreicht. Die Heimat der Pflanze ist Indien. Die Samen der Ricinuspflanze liegen in einer rötlichen oder blaßgrünen, dreifächrigen Samenkapsel, die überall außer an den drei Oeffnungsstellen mit Stacheln besetzt ist. Die Samen — nur der Samenkern ist giftig, die Samenschale ungiftig — erreichen eine Länge von 15—20 mm und eine Breite von 7—10 mm. Die bei der Fabrikation des Ricinusöles erhaltenen Rückstände, die Ricinuskuchen und Ricinusmehle werden als Düngermittel verwandt, aus Versehen oder aus betrügerischen Absichten aber auch Kraftfuttermitteln zugesetzt, wodurch schwere Viehvergiftungen öfters vorgekommen sind.

Die chemische Natur des Ricins ist unbekannt, Beweise für seine Eiweißnatur fehlen, ausgeschlossen ist sie nicht. Diese von mir vor einigen Jahren gegebene Formulierung hat auch heute noch ihre Berechtigung.

Da das Ricin, wie die meisten Toxine, zusammen mit einem Gemenge von Eiweißsubstanzen vorkommt, so war festzustellen, inwieweit die Eiweißkörper nur Begleitsubstanzen, inwieweit sie Träger der spezifischen Ricinwirkung sind. Diese Frage wurde vielfach bearbeitet und aus der Literatur, die ich früher darüber zusammengestellt habe, geht hervor, daß immer mehr von dem Eiweiß des Ricinussamens im Sinne der Toxinforschung als Ballast betrachtet werden konnte. Die wirksamen Präparate wurden immer eiweißärmer.

Endlich gelang es mir 1901 ein Präparat zu isolieren, welches auch in hochwirksamen, stark konzentrierten Lösungen keine Eiweißreaktionen mehr zeigte. Damit war zwar nicht erwiesen und ist auch bei dem gegenwärtigen Stande der chemischen Wissenschaft noch nicht erweisbar, daß das Ricin kein Eiweißkörper ist, nur darf das Zusammenvorkommen eines Eiweißkörpers und der Ricinwirkung nicht mehr als Beweis für die Eiweißnatur gedeutet werden.

Meine Isolierungsversuche gestalteten sich in der Hauptsache folgendermaßen: Ricin wird bei Sättigung mit Ammonsulfat bis zu 60 Proz. Salzsättigung quantitativ ausgesalzen. Ich versuchte nun, ob es nicht gelingt, die Hauptmasse der das Ricin begleitenden Eiweißsubstanzen dadurch von dem Toxin zu trennen, daß ich durch Verdauung die ungiftigen Eiweißkörper in diffusible und schwer aussalzbare Substanzen verwandelte. Das gelang. Indem zur Verdauung besonders präpariertes Trypsin benutzt wurde, konnte am Schlusse der Verdauung aus den Lösungen ein eiweißfreies Ricin durch Aussalzen mit Ammonsulfat bei 60⁰ Sättigung und Dialyse isoliert werden, das seine Wirksamkeit quantitativ behalten hatte.

Osborne, Mendel und Harris haben aus Ricinussamen ein koagulierbares Albumin durch fraktionierte Aussalzung isoliert, das außerordentlich giftig ist, und durch Trypsin zerstört wird. Diese Zerstörbarkeit durch Trypsin hatte ich bereits früher als Kennzeichen gereinigten Ricins beschrieben, während das unreine Ricin so widerstandsfähig gegen Trypsin ist, daß man die Verdauung zur Isolierung heranziehen kann. Da nun mein isoliertes Ricin sicherlich ebenso giftig war, wie die Albuminfraktion von Osborne, Mendel und Harris, ebenfalls trypsinempfindlich war, aber keine Albuminreaktion zeigte, so scheint es mir richtig, auch heute noch den Eiweißcharakter des Ricins als ungesichert zu betrachten.

Das Ricin ist ein äußerst starkes Gift. Von den gereinigten Präparaten genügt 1 mg, um Tausende Kilogramme Tier zu töten. Dabei muß man bedenken, daß diese Werte nur als Minimalzahlen für die Toxizität anzusehen sind. Denn es läßt sich noch gar nicht übersehen, ein wie großer Anteil der reinen Präparate noch aus Verunreinigungen besteht. Diese starke Wirkung zeigt sich bei subkutaner Injektion, deren Erfolg nicht bemerkenswert von dem der intravenösen in bezug auf letale Dosis abweicht. Vom Magendarmkanale aus wird etwa die hundertfache Dosis Ricin vertragen. Von Wichtigkeit ist, daß das Ricin mit einer ausgesprochenen Inkubationszeit wirkt, welche auch durch intravenöse Einverleibung nicht zu umgehen ist. Wohl aber läßt sie sich bis zu einem gewissen Grade durch die Steigerung der Giftmenge abkürzen. Immerhin vergehen stets eine Anzahl Stunden, bis man die ersten Krankheitserscheinungen beobachten kann. Daß dafür nicht allein der Weg von der Peripherie bis zum Ort der Wirkung maßgebend sein kann, das lehrt der Erfolg der Instillation in die Conjunctiva. Auch die schwere Reizwirkung, die am Auge sich entwickelt, braucht eine gewisse Zeit zu ihrer Ausbildung. Bei der subkutanen Injektion kommt es zu einer enormen Reaktion des Unterhautzellgewebes, die zu schweren Eiterungen führen kann. Auch wenn das Gift parenteral zugeführt wird, kommt es sehr bald zu schweren Ernährungsstörungen. Die Tiere magern, wenn sie es erleben, stark ab und ein bedeutender Stickstoffverlust zeigt an, daß reichlich Körpereiweiß

zugrunde geht. Nach sorgfältigen Untersuchungen von F. Müller erfolgt dann der letale Zusammenbruch der vergifteten Tiere, etwa ähnlich dem bei der Diphtherievergiftung. Der Blutdruck hält sich nämlich während der Inkubationszeit auf normaler Höhe, um erst ganz akut ungefähr eine Stunde vor dem Tode erheblich zu sinken. Diese Senkung erfolgt dann sukzessiv durch Lähmung des vasomotorischen Zentrums. Die Atmung versagt vor dem Kreislauf und erst zuletzt stellt das Herz, auf welches das Ricin bei der Allgemeinvergiftung keinen direkten Einfluß zu haben scheint, seine Tätigkeit ein.

Der Sektionsbefund bei der akuten Ricinvergiftung des Kaninchens bietet nicht gerade sehr viel Charakteristisches. Bei subkutaner Einführung bemerkt man in der Umgebung der Injektionsstelle eine starke Entzündung, das Unterhautzellgewebe ist sulzig infiltriert, die subkutanen Lymphdrüsen deutlich geschwollen und gerötet. Die wichtigsten Veränderungen zeigt der Darmkanal, der wohl als Ausscheidungsweg des Giftes in Frage kommt. Man trifft weitverbreitet im Ilium und am Ende des Processus vermiformis punktförmige Hämorrhagien und beobachtet eine starke Schwellung und fleckige Rötung der Peyerschen Plaques. Die mesenterialen Lymphdrüsen sind zu großen Paketen angeschwollen.

Wie aus histologischen Untersuchungen Franz Müllers hervorgeht, wird bei der Ricinvergiftung auch das Blut in Mitleidenschaft gezogen. Von diesen Veränderungen ist aber streng eine sehr auffallende Einwirkung zu trennen, welche Ricin im Reagenzglas auf die roten Blutkörperchen ausübt. Diese Reagenzglaswirkung, die als Agglutination oder Konglutination bezeichnet wird und von Stillmark im Laboratorium von Kobert entdeckt worden ist, ist von großem Interesse. Ihre Bedeutung besteht darin, daß wir hier eine echte Toxinwirkung im Reagenzglas studieren können. Um die Agglutination zu untersuchen, stellt man zunächst aus defibriniertem oder ungerinnbar gemachtem Kaninchenblut durch Zentrifugieren oder spontanes Abstehen die Blutkörperchen dar, wäscht den Zellbrei mehrfach mit physiologischer Kochsalzlösung und verdünnt ihn so mit der Salzlösung, daß die Aufschwemmung einer bestimmten Blutverdünnung (meistens 5 Proz.) entspricht. Im weiteren Fortgang der Versuche wird ganz die Anordnung bei den üblichen Hämolyseversuchen innegehalten. 1 ccm Blutkörperchenbrei wird von Milligrammen oder Bruchteilen davon vollständig agglutiniert. Obwohl die Reaktion des Ricins mit Bestandteilen des Stromas erfolgt, wird doch das Hämoglobin mit niedergerissen. Ist maximale Agglutination eingetreten, so setzen sich die verklebten Zellen ab und die Flüssigkeit wird wasserhell. Bringt man sehr große Ricindosen mit den Blutzellen zusammen, so erfolgt die Agglutination fast momentan, bei kleineren Giftmengen kann die Agglutination auch noch vollständig werden, sie kommt aber erst allmählich zustande. Nach Beobachtungen von Fränkel wird Fischblut durch kleine Dosen Ricin agglutiniert, durch große hämolysiert. Die Blutkörperchen der einzelnen Species, aber auch der einzelnen Individuen sind verschieden empfindlich für Ricin. Diese Verschiedenheiten sind auch vorhanden, wenn man vom Serum befreite Blutzellen untersucht; es besteht also in der Tat eine verschieden große Resistenz der Zellen. Daneben hat aber auch das Serum eine gewisse

und bei den einzelnen Species wechselnde Schutzkraft gegenüber dem Ricin. Das Fischserum ist z. B. ziemlich wirksam gegenüber der agglutinierenden Ricinwirkung. Miessner und Rewald haben die Blutagglutination auch zum qualitativen und quantitativen Ricinnachweis für die Zwecke der landwirtschaftlichen Praxis verwandt.

v. Liebermann hat gefunden, daß man das Ricin-Agglutinin durch Säuren von den agglutinierten Blutkörperchen trennen kann, daß ferner Säuren die Agglutination hemmen, Alkalien sie fördern. Diese Alkaliwirkung ist aber nur bei der Agglutination von Kaninchenblutkörperchen, nicht bei der von Schweineblutkörperchen bemerkbar. Nach v. Liebermanns Ansicht ist das Ricin-Agglutinin als eine Säure aufzufassen, die Agglutination wäre als das Ausfallen einer Verbindung des Agglutinins mit Stromabestandteilen zu betrachten, wobei gleichzeitig die Verbindung des Hämoglobins mit Stromabestandteilen zersetzt werden soll.

Nach Landsteiner und Stankovic wird das Agglutinin des Ricins und des Abrins durch Proteine, wie Kasein, Fibrin, Seide, gebunden. Die Verbindungen lassen sich durch Erwärmen, ferner durch Einwirkung von Säuren und Basen teilweise zerlegen.

Nach Untersuchungen von Lau, sowie von Michaelis und Steindorff werden auch Organzellen, z. B. Leberzellen des Meerschweinchens durch Ricin agglutiniert. Zu dieser Ausfällung ist eine Intaktheit der Zellen nicht notwendig. Denn auch Emulsionen von zertrümmerten Zellen werden durch Ricin ausgefällt, so daß dicke Niederschläge entstehen.

Im Ricinussamen findet sich neben dem Ricin eine Lipase. Neuberg hat sich auf Grund mannigfacher Versuche die Vorstellung gebildet, daß die Agglutination und Hämolyse von Zellen ein lipolytischer Vorgang ist. Zur Prüfung dieser Hypothese untersuchte Neuberg, ob die Lipase und das Agglutinin sich trennen lassen. Das gelang weder durch Fällungsmethoden noch durch Adsorption, noch durch Einwirkung von Antiricinserum. Neuberg folgert jedoch nicht daraus, daß damit die Identität beider Wirkungen erwiesen wäre.

Der Parallelismus zwischen den bakteriellen Toxinen und den Phytotoxinen geht sehr weit; die Beobachtungen, welche zuerst Ehrlich und dann auch andere angestellt haben, und die als Beweise für einen komplexen Bau des Toxinmoleküls gedeutet worden sind, haben auch beim Ricin ihre Analogien gefunden. Um auf diese Befunde einzugehen, müssen wir aber erst die von Ehrlich entdeckte Ricin-Immunität und das ebenfalls von ihm aufgefundene Antiricin kennen lernen.

Im Jahre 1891, unmittelbar nach Behrings Entdeckung des Diphtherie-Antitoxins, zeigte Ehrlich, daß man gegen das von Kobert toxikologisch studierte Pflanzengift Ricin Versuchstiere sicher immunisieren kann und daß das Serum der Tiere Antiricin enthält. Denn man konnte Ricin durch Mischen mit dem Serum entgiften und durch vorherige Injektion des Serums Tiere gegen die Vergiftung immunisieren. Diese Versuche erschienen damals besonders deswegen von größtem Interesse, weil man hoffte, daß das Ricin ein chemisch leicht aufklärbarer Körper sein würde. Man hätte dann erwarten können, die Toxin-Immunität und das Wesen der Antitoxine chemisch analysieren zu können. Diese Hoffnungen haben sich leider

nicht erfüllt. Es ergab sich nämlich, daß das Pflanzengift Ricin und seine Verwandten nicht den bekannten pflanzlichen Alkaloiden und Glykosiden verwandt ist, sondern den bakteriellen Toxinen näher steht. Immerhin hat es sich als bedeutungsvoll herausgestellt, daß man so über eine Gruppe von echten Toxinen außer den bakteriellen verfügt.

Bei der Immunisierung gegen Ricin beginnt man mit kleinen, stomachal zugeführten Dosen. Dieser Weg ist wenigstens der ungefährlichste, wenn auch nicht der schnellste, weil, wie wir gesehen haben, per os etwa 100-fach größere Dosen vertragen werden als bei der subkutanen Zuführung. In Abständen von etwa einer Woche steigert man die Dosen. Den richtigen Zeitpunkt ergibt die Gewichtskontrolle. Bei geeigneten Dosen, die also nicht so toxisch sind, daß die Versuchstiere sterben, aber auch nicht so klein, daß keine Reaktion eintritt, beobachtet man nämlich einen erheblichen Abfall des Körpergewichts. Nach etwa 5—6 Tagen findet diese Abnahme ihren Stillstand und nun ist es Zeit, die doppelte Dosis zuzuführen. Eine Steigerung der Dosen ist nämlich unbedingt notwendig, wenn eine hohe Immunität erzielt werden soll. Mit der stomachalen Immunisierung kann man nun ungefähr so lange fortfahren, bis die Tiere etwa die 1—2-fache subkutan letale Dosis ohne Reaktion vertragen. Dann geht man subkutan weiter. Meistens reagiert das subkutane Gewebe auch bei hoch immunen Tieren noch sehr energisch auf eine erneute Injektion selbst verhältnismäig geringerer Dosen. Bei der Sektion hoch immuner Tiere kann man daher enorme Eiterpakete vorfinden. Man kann Kaninchen so hoch immunisieren, daß sie über das Tausendfache und mehr der Anfangsdosis vertragen. Eine Grenze ergibt sich dann schon, weil die Flüssigkeitsmengen, die man zuführen müßte, schließlich sehr groß werden. Aber noch ein anderes Zeichen lehrt, daß man am Ziele des Erreichbaren angelangt ist. Hat man nämlich einige Monate die Dosen allmählich immer wieder gesteigert, nachdem die Gewichtsabnahme zum Stillstand gekommen ist, so kommen endlich Dosen, bei denen oft ganz unvermittelt keine Erholung mehr eintritt; die Tiere nehmen langsam aber sicher immer weiter ab und es ist Zeit, sie zu töten, wenn man sie nicht verlieren will, ohne das Serum der Tiere zu erhalten. Hat man bei einer Versuchsreihe mit einem Tiere sich dieser Grenze genähert, so tut man gut, bei den anderen schon etwas früher aufzuhören, weil vielleicht der Antiricingehalt des Serums bei dem Verfall der Tiere auch Schaden leidet.

Wie wir gesehen haben, kann man etwa am 6. Tage, nachdem der Gewichtsabfall aufgehört hat, die begonnene Immunisierung weiterführen. Anscheinend tritt die Erholung von der Intoxikation, die zum Zwecke der Immunisierung notwendig ist, mit dem Zeitpunkt des Auftretens der Immunität zusammen. Bei Mäusen sah Ehrlich am 6. Tage nach der ersten Injektion ganz akut eine so hohe Immunität sich entwickeln, daß die 13-fache letale Dosis ertragen wurde. Entweder vollkommen oder jedenfalls im allgemeinen parallel mit dem Anwachsen der Immunität geht im Anfang die Zunahme des Antiricins im Serum. Bei hohen Immunitätsgraden scheint der Antitoxingehalt des Serums nur noch allmählich um verhältnismäßig geringfügige Werte zuzunehmen.

Ehrlich hat nun 1897 gefunden, daß das Antiricinserum auch ein Antiagglutinin gegen die agglutinierende Ricinwirkung enthält.

Es ist bisher nicht gelungen, die beiden Wirkungen voneinander zu trennen, so daß vielleicht ein- und dasselbe Antiricin antitoxisch und antiagglutinisch wirkt. Immerhin ist es möglich, daß durch weitere Untersuchungen die Sachlage sich doch als komplizierter herausstellt.

In dieser Hinsicht sei als Beispiel auf Beobachtungen aufmerksam gemacht, welche A. Fränkel in bezug auf die antiagglutinierenden Eigenschaften des Fischserums angestellt hat. Das Serum der Barben enthält ein sehr starkes Ricinagglutinin. Aber dieses Antiagglutinin schützt nur Barbenblutkörperchen und nicht die Blutkörperchen der Säugetiere. Auch ist dieses Serum durchaus nicht antitoxisch im Tierkörper.

Neutralisationsversuche mit Antiricin sprechen dafür, daß man beim Ricin mit dem gleichen Rechte wie beim Diphtherietoxin Toxoide und andere Derivate des Toxins annehmen kann. Wenn man Ricin mit Pepsinsalzsäure im Brutschrank behandelt, so bleibt die allgemein-toxische Wirkung längere Zeit vollkommen erhalten. Um aber diese Giftwirkung durch Antitoxin zu neutralisieren, ist bedeutend weniger Antitoxin (mehr als das zehnfache) notwendig. Das mit Pepsinsalzsäure behandelte Ricin hat nun aber gleichzeitig fast vollkommen seine Agglutinationskraft verloren. Schon dieser Befund machte es wahrscheinlich, daß das Agglutinin sich zu dem Toxin wie ein Toxoid zu einem Toxin verhält. Diese Vermutung wird aber noch weiter gestützt. Bei genauer Beobachtung stellt sich nämlich heraus, daß ein ganz geringer Agglutinationsrest auch dem verdauten Ricin erhalten bleibt. Um nun diese kleine Spur durch Serum zu neutralisieren, bedarf es derselben Serummenge, die nötig ist, um die volle Giftwirkung desselben Ricins zu entgiften. Wichtig ist endlich, daß auch enorme Giftüberschüsse bei der Mischung von Pepsinricin und Serum nur noch Krankheitserscheinungen (Gewichtsabnahme), aber nicht mehr den Tod verursachen. Da die komplizierten und zugleich wesentlichen Phänomene am besten an der Hand eines Versuchsprotokolls zu verstehen sind, so werde ich hier einen Versuch aus meiner ersten Mitteilung über Ricinimmunität wiedergeben. Ich möchte die Gelegenheit benutzen, um einen sinnentstellenden Schreib- oder Druckfehler zu berichtigen, der sich in meinem Aufsatz über Antiricin in dem Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung eingeschlichen hat*).

Versuch:

0,35 g Mercksches Ricin werden fünf Tage im Brutschrank mit hochwirksamer Pepsinsalzsäure behandelt, dann wird neutralisiert, mit Ammonsulfat eine Salzsättigung von 60 Proz. hergestellt, der entstehende Niederschlag mit entsprechender Salzlösung gewaschen und schließlich in 90 ccm einer 10-proz. Kochsalzlösung gelöst.

Diese Lösung müßte, wenn kein Gift verloren gegangen ist, in 1 ccm 3,9 mg Ricin enthalten, die kleinste, schnell tödliche Dosis müßte 0,13 ccm pro Kilogramm Kaninchen betragen, da sie beim

*) In Bd. II, p. 258 unten muß es heißen: Neutralisiert man nun aber mittels antitoxischen Serums die neurotoxische Wirkung, so bemerkt man, daß man **nicht mehr** ebenso viel Serum dazu braucht als vor der Einwirkung der Pepsinsalzsäure auf das Ricin. — Falsch steht daselbst „noch“ anstatt „nicht mehr.“

Ausgangsmaterial 0,5 mg beträgt, die kleinste agglutinierende etwa 0,06—0,07 ccm, da sie beim Ausgangsmaterial 0,2 mg beträgt.

Der Versuch ergab aber völlig andere Verhältnisse, indem erst 5 ccm der Lösung merklich agglutinierten, während die Tierversuche folgende Resultate ergaben:

1. Kaninchen von 1250 g erhält am 6. Mai mittags 1 ccm oder 0,8 ccm pro Kilogramm.

7. Mai 1172 g, 8. Mai 1002 g. Das Tier wird tot gefunden, die Sektion ergibt einen ganz typischen Ricinbefund.

2. Kaninchen von 1065 g erhält am 7. Mai vormittags 0,4 ccm oder 0,38 ccm pro Kilogramm.

8. Mai 1002 g. Das Tier stirbt am 8. Mai abends nach stundenlangen Krämpfen. Das Endgewicht beträgt 923 g, der Sektionsbefund ist ganz typisch.

3. Kaninchen von 1177 g erhält am 8. Mai 0,2 ccm oder 0,17 ccm pro Kilogramm.

9. Mai 1045 g, 10. Mai 1024 g, das Tier wird tot gefunden, der Sektionsbefund ist ganz typisch.

4. Kaninchen von 1264 g erhält am 9. Mai vormittags 0,1 ccm oder 0,08 ccm pro Kilogramm.

10. Mai 1154 g, 12. Mai 1064 g, 14. Mai 955 g, 15. Mai 973 g, das Tier wird tot gefunden, der Sektionsbefund ist nicht typisch.

Die eben noch schnell tödliche Dosis liegt also nicht über 0,17 ccm, entspricht also dem Resultat (0,13 ccm), welches zu erwarten wäre, wenn alles Gift noch vorhanden ist: im Gegensatz zur agglutinierenden hat also die Giftwirkung nicht abgenommen.

Nunmehr wurde untersucht, wieviel Immunserum nötig war, um unser Gift zu neutralisieren.

Es wurde ein Antitoxin benutzt, von dem genau 1 ccm genügte, um 1 mg nicht vorbehandeltes Ricin (entsprechend 0,26 ccm der Pepsinricinlösung) gänzlich zu neutralisieren.

Neutralisationsgrenze für das Agglutinin:

5 ccm Pepsinricin und 1 ccm Antitoxin — keine Agglutination.
6 ccm Pepsinricin und 1 ccm Antitoxin — deutliche Agglutination.

Neutralisationsgrenze für das Toxin:

Es werden gemischt 1 ccm Antitoxin mit:

0,5 ccm Pepsinricin	keine Gewichtsabnahme der Versuchstiere
1 „ „	
3 „ „	
4 „ „	
5 „ „	
6 „ „	18 Proz. Abnahme
7 „ „	19 „
8 „ „	19 „

Mischt man Blut mit Ricin, so hat das Plasma nur noch allgemein-toxische Wirkung, agglutiniert aber nicht mehr. Immunisiert man nun mit diesem Plasma-Toxin Kaninchen, so erhält man ein Serum, welches beide Antikörperwirkungen nebeneinander enthält.

Auch diese Versuchsreihe spricht demnach dafür, daß zwischen dem Agglutinin und dem Toxin in bezug auf ihre antigenen Funktionen ein enger Zusammenhang vorhanden zu sein scheint.

Mischt man eine geringe Menge Antiricinserum mit einer klaren Ricinlösung zusammen, so entsteht ein Niederschlag. Diese 1901 zuerst von mir beschriebene Beobachtung, welche allgemein bestätigt worden ist, war vornehmlich nach zwei Richtungen von besonderem Interesse. Einmal war damit auch für pflanzliche Antigene die Fähigkeit der Präzipitinbildung nachgewiesen, ferner war das Präzipitinphänomen nun auch für Stoffe sichergestellt, welche zu den Toxinen im engeren Sinne gehören. Zum Verständnis aller weiteren Beobachtungen ist es zweckmäßig, diese Befunde in ihrer ursprünglichen Beschreibung wiederzugeben, da alles weitere sich darauf aufbaut.

Bringt man eine klare Ricinlösung mit einer geringen Quantität Immunserum zusammen, so entsteht eine Trübung, die sich allmählich als ein flockiger Niederschlag absetzt. Beim Mischen von Ricin mit normalem Blutserum entsteht zwar auch eine Trübung, die aber sehr geringfügig ist und auf keinen Fall mit der Niederschlagsbildung im Immunserum verwechselt werden kann. Die gleiche Fällung wie im Immunserum entsteht auch beim Zusammenbringen der Ricinlösung mit einer durch Aussalzung des Immunserums gewonnenen Fraktion, welche das Antiricin enthält; alle anderen Fraktionen sind unwirksam. Kontrollversuche zeigen, daß die Ausfällung nicht durch Aenderung des Wasser- oder Salzgehaltes des Gemisches zustande kommt. Durch Kochen geschädigtes Ricin gibt mit wirksamem Antiricin sowie umgekehrt zerstörtes Antiricin mit wirksamem Ricin die Reaktion nicht mehr.

Kraus sowie Michaelis und Steindorff haben die auch von mir hervorgehobene Fällung von Normalserum durch Ricin genauer studiert; nach Michaelis und Steindorff hindert Ueberschuß von Serum die Niederschlagsbildung, Ueberschuß von Ricin hindert sie nicht.

In den Niederschlag, der sich beim Zusammenbringen des Immunserums mit der Ricinlösung bildet, gehen Eiweißkörper beider Komponenten. Daß insbesondere die Ausfällung der Serumeiweißkörper bei der Reaktion eine bedeutsame Rolle spielt, konnte dadurch gezeigt werden, daß auch gereinigtes Ricin, welches keine Eiweißreaktion mehr zeigte, in einer so kleinen Menge, daß ein Rückstand gar nicht nachweisbar wäre, eine voluminöse Fällung mit dem Immunserum gab. Offenbar wird die Reaktion zwischen Ricin und Antiricin dadurch zu einem sichtbaren Phänomen, daß außer den spezifischen Gruppen auch andere Bestandteile der Ricinlösung und des Serums mit in den Niederschlag hineingehen. Dabei muß es unentschieden bleiben, inwieweit die an der Niederschlagsbildung sekundär beteiligten Substanzen mit dem Antigen resp. dem Antikörper chemisch verbunden sind und inwieweit sie nur physikalisch mit ausgefällt werden.

Antiricinhaltiges Blut hochimmuner Kaninchen zeigt einige bemerkenswerte Abweichungen von der Norm (Jacoby). Zunächst gerinnt es besonders leicht und das Antiricinserum hat schon in sehr kleinen Quantitäten die Fähigkeit, ungerinnbar gemachtes Blut zur Gerinnung zu bringen. Die antitoxisch wirksame, durch Ammon-

sulfat isolierte Fraktion des Serums verhält sich ebenso. Während im normalen Kaninchenblutserum in der betreffenden Ammonsulfatfraktion nur wenig Eiweiß ausgesalzen wird und dieses zum Teil noch aus echtem Globulin (Euglobulin) besteht, ist bei den Immuntieren diese Fraktion sehr groß und enthält eine reichliche Quantität wasserlöslichen Globulins (Pseudoglobulins). Wir sehen also, daß bei der Immunisierung mit dem spezifischen Antikörper zusammen auch unspezifische Substanzen neu im Serum auftreten.

An der Präzipitinreaktion des Ricins entdeckte Danysz das nach ihm benannte Phänomen, welches bei der Diskussion über das Ehrlichsche Konstitutionsschema der Toxinmoleküle eine wichtige Rolle gespielt hat. Danysz bestimmte zunächst die Ricinmenge, welche durch eine gegebene Menge Antiricinserum völlig neutralisiert wird, so daß sie nicht mehr imstande ist, mit neuem Serum einen Niederschlag zu bilden. Setzte Danysz nunmehr dem Antitoxinserum erst die Hälfte der Ricindosis hinzu und erst nach einiger Zeit die andere Hälfte, so zeigte sich, daß dieser Giftrest nicht mehr vollständig unwirksam wird, vielmehr noch mit neuen Serumportionen einen Niederschlag bilden kann.

Neuerdings hat Miessner die Ricin-Antiricinpräzipitierung für praktische Zwecke nutzbar gemacht. Es ist ihm gelungen, mit dieser Methode den Nachweis zu führen, ob einem Futtermittel Ricinussamen beigemengt ist. Die subkutane Injektion beim Kaninchen gestattet dann, einen einigermaßen quantitativen Anhaltspunkt über die Menge des Ricinussamens im Futtermittel zu erhalten.

Friedemann hat Versuche gemacht, die er durch Beziehungen der Ricinagglutination zur Präzipitinbildung erklärt. Rote Blutkörperchen werden mit so geringer Ricinmenge versetzt, daß sie selbst nicht agglutiniert werden und die überstehende Flüssigkeit durch Zentrifugieren entfernt. Wurde nun Antiricin hinzugefügt, so trat eine fast momentane Agglutination ein. Weitere Versuche zeigten, daß das an die Blutkörperchen gebundene Agglutinin noch Antiricin aus dem Serum entfernen kann.

Abrin.

Abrin steht dem Ricin in seinen Wirkungen außerordentlich nahe. Dieses Phytotoxin wird aus dem Samen von Abrus precatorius, der Jequiritybohne, gewonnen und von Merck-Darmstadt in den Handel gebracht. Abrin ahmt im allgemeinen das Ricin nach, nur ist es viel weniger giftig als das Ricin. Abrin hat schon öfters ein gewisses praktisches Interesse besessen, da es mehrfach — seit 1882 — als Wecker den Infus aus Jequiritybohnen in die Therapie der Augenkrankheiten einführte, namentlich zur Bekämpfung von pannösen Augenleiden benutzt worden ist. Die vorläufige Isolierung gelang Warden und Wadell bei der von Robert Koch geleiteten indischen Choleraexpedition. Sie erkannten, daß das giftige Prinzip sich zusammen mit den Eiweißkörpern aus dem Samen der Jequiritybohne extrahieren läßt. In bezug auf die chemische Natur des Abrins gilt dasselbe, was im vorigen Abschnitte über das Ricin gesagt wurde. Nach demselben Verfahren, das sich beim Ricin bewährt hatte, konnte W. Hausmann zeigen, daß die Giftigkeit des Abrins durch Entfernung der chemisch nachweisbaren Eiweiß-

körper nicht abnimmt. Die Aussalzbarkeit des Abrins entspricht ganz den beim Ricin vorliegenden Verhältnissen

Die Giftwirkungen des Abrins sind denen des Ricins sehr ähnlich; nur ist das Abrin im allgemeinen ein viel schwächeres Gift als das Ricin. Man braucht größere Dosen, um die Versuchstiere zu töten. Da es sich bei den Phytotoxinen aber nicht um chemisch reine und charakterisierte Substanzen handelt, so braucht es sich um keinen wesentlichen Unterschied zu handeln. So habe ich denn auch beim Ricin und Hausmann beim Abrin eine Zunahme der Giftigkeit durch Reinigung der Ausgangspräparate bemerkt.

Kobert und seine Schüler, insbesondere Hellin, haben die Pharmakologie des Abrins im einzelnen bearbeitet. Bei der Sektion von Kaninchen, die an Abrinvergiftung zugrunde gegangen sind. findet man einen Sektionsbefund der dem bei der Ricinvergiftung zum Verwechseln ähnlich ist: „Blutungen (besonders im Netz), Rötung und Schwellung der Peyerschen Plaques, sowie der retroperitonealen Lymphdrüsen." Nach Ehrlich vermißt man bei Mäusen Darmblutungen. An der Injektionsstelle kommt es wie beim Ricin häufig zu Indurationen, seltener zu Nekrosen. Als eigentümlich für das Abrin beobachtete Ehrlich einen Haarausfall, der zunächst in der Peripherie des Injektionsgebietes beginnt und von da nach dem Zentrum fortschreitet, bis schließlich die ganze Region eine vollkommene, aber nur vorübergehende Kahlheit aufweist. Von besonderem Interesse ist die von Ehrlich gefundene Empfindlichkeit der Conjunctiva gegenüber Abrin. Während im allgemeinen die käuflichen Ricinpräparate viel ausgeprägtere Erscheinungen als das Abrin verursachen, findet man das Umgekehrte am Auge. Pinselt man Abrinlösungen in einer Verdünnung von 1:800 in den Conjunctivalsack, so kann es schon zu ausgesprochener Entzündung kommen. Lösungen von 1:400 werden beim Ricin ohne weiteres vertragen, während sie beim Abrin schwere Entzündungen hervorrufen, die oft bleibende Cornealtrübungen und auch vollkommene Zerstörung des Auges zur Folge haben können. Nach Calmette und Déléarde werden auch Frösche von Abrin getötet, nach Hausmann sterben Fledermäuse im Winterschlafe langsamer an der Abrinvergiftung als wache Tiere. Nach Calmette und Déléarde kann man Frösche gegen Abrindosen immunisieren, welche für normale Frösche tödlich sind. Der Nachweis von Antiabrin im Serum der immunisierten Frösche mißlang.

Ebenso wie das Ricin agglutiniert auch das Abrin, wie Kobert und Hellin zuerst gefunden haben, die roten Blutkörperchen vieler Tiere. In Versuchen von Hausmann wurden 10 ccm 5-proz. Kaninchenblut von 0,5 mg Abrin (Merck) deutlich agglutiniert. Bei dieser Abrinmenge sind nach etwa 12 Stunden die Blutkörperchen am Boden des Glases zu einem festen Klumpen zusammengeballt. Bei kleineren Dosen ballen die Zellen sich nicht so fest zusammen. Bei ganz großen Abrindosen tritt die Agglutination zwar sehr schnell ein, aber die Verklebung ist nicht so intensiv, man kann die Blutkörperchen leicht wieder in der Flüssigkeit verteilen.

Während das Agglutinationsvermögen des Ricins durch Pepsinsalzsäure sehr schnell fast vollkommen aufgehoben wird, ist das Abrin-Agglutinin nach Versuchen von W. Hausmann gegen die peptische Verdauung viel resistenter. Es scheint als ob beim Abrin das

Toxin und das Agglutinin viel gleichmäßiger durch Pepsinsalzsäure geschädigt werden.

Ebenfalls wie gegen Ricin kann man auch, wie wiederum Ehrlich zuerst gezeigt hat, Versuchstiere gegen Abrin immunisieren. Das gelingt z. B. bei Mäusen, Kaninchen und Ziegen. Die Immunität ist eine allgemeine, indem die Tiere sowohl bei der stomachalen wie bei der subkutanen Applikation vielfach tödliche Dosen anstandslos vertragen. Von besonderer Bedeutung sind die Beobachtungen von Ehrlich über die lokale Immunität gegen Abrin. Zum Studium der lokalen Abrin-Immunität eignet sich das Auge wegen seiner großen Empfindlichkeit. Ohne Schwierigkeit erreicht man am Auge absolute Immunität gegen Abrin, wenn man einige Wochen die Versuchstiere systematisch mit steigenden Dosen Abrin füttert.

Auch bei der Abrin-Immunisierung tritt im Serum der immunisierten Tiere ein Antikörper, das Antiabrin, auf. Dieses Antiabrin ist ganz spezifisch auf das Abrin eingestellt, ebenso wie abrinimmune Tiere nur gegen Abrin und nicht gegen Ricin und umgekehrt immun sind. Ein Versuch von Ehrlich möge das illustrieren. Ein Kaninchen, das durch tägliche Ricininstillationen ins Auge so weit gebracht war, daß es zuletzt Tag für Tag beliebige Mengen festen Ricins in die Conjunctiva gepulvert vertrug, erkrankte sofort mit heftiger Entzündung, als ihm eine Abrinlösung von 1:10000 ins Auge geträufelt wurde.

Praktisch wichtig ist, daß man die lokale Immunisierung des Auges so allmählich vornehmen kann, daß jede entzündliche Reizung vermieden wird und dennoch pannöse Hornhauttrübungen aufgehellt werden. Römer hat diese Therapie im einzelnen ausgebildet. Wenn das Abrin bei Behandlungen von Augenkrankheiten doch einmal eine zu starke Reaktion hervorruft, so wirkt Römer dem mit Jequiritolheilserum entgegen. Jequiritolheilserum ist Serum von Ziegen, die gegen Abrin immunisiert worden sind. Römer benutzt auch das Auge als Indikator bei der Auswertung seines Heilserums. Es wird ermittelt, wieviel von einem Serum notwendig ist, um die Reizwirkung einer bestimmten Abrindosis auf das Auge zu neutralisieren.

Beschränkte sich Römer bei der Immunisierung auf ein Auge, so wurde zunächst nur dieses Auge abrinfest. Dabei soll in diesem Auge dann Antiabrin zu finden sein. Allmählich kam es zu allgemeiner Immunität, bei der dann schließlich auch das andere Auge beteiligt war. Bei der Immunisierung vom Auge aus wurde Antiabrin in der Milz und im Knochenmark früher als im Serum nachgewiesen.

Nach Versuchen von Ehrlich läßt sich die Abrin-Immunität der Mäuse auf die Jungen übertragen. Diese Uebertragung erfolgt immer nur durch die Mutter, und zwar durch die Milch. Läßt man nämlich die Jungen einer abrinimmunen Mutter durch eine normale Maus stillen, so werden sie nicht immun, während umgekehrt normale Jungen immun werden, wenn eine immune Mutter sie säugt.

Antiabrin beeinflußt auch die Abrinagglutination, Antiabrinserum und Abrin geben bei der Mischung einen Niederschlag, der auch nicht vermißt wird, wenn das Abrin kein nachweisbares Eiweiß enthält (Hausmann).

Crotin.

Ganz ähnlich wie die anderen Phytotoxine ist das Crotin eine giftige Substanz, die in einem Pflanzensamen, und zwar dem Crotonsamen vorkommt. Auch das Crotin ist zuerst im Laboratorium Koberts genauer beobachtet worden (Elfstrand, vgl. auch Lau). Wie das Ricin und Abrin wird das Crotin von der Firma Merck in brauchbarer Qualität geliefert. Es stellt ein weißes Pulver dar, das sich in Wasser nur mäßig, etwas besser in dünnen Salzlösungen löst. Seine Giftigkeit ist gering. Erst Zentigramme rufen pro Kilo Kaninchen bei subkutaner Injektion deutliche Vergiftungserscheinungen hervor. Noch besonders ungünstig für toxikologische Beobachtungen am lebenden Tier ist der Umstand, daß verschiedene Individuen derselben Species sehr ungleich auf das Gift reagieren.

Im Reagenzglasversuch nimmt das Crotin eine Sonderstellung dadurch ein, daß es hämolytisch wirkt. Diese Hämolyse wird nicht durch das Zusammenwirken zweier Faktoren, etwa wie die Serumhämolyse, bewirkt. Oder wenn wir uns vorsichtiger ausdrücken wollen, es ist bisher nicht geglückt, das Crotinhämolysin in zwei trennbare Komponenten zu zerlegen. Das Crotin löst nicht die Blutkörperchen aller Species in gleicher Art und Stärke. Aufgelöst werden durch Crotin z. B. die vom Serum befreiten Blutkörperchen des Kaninchens. 1 ccm Blutkörperchenaufschwemmung wird etwa durch einige Dezimilligramme Crotin gelöst. Bemerkenswert ist, daß die Blutkörperchen verschiedener Individuen sich durchaus verschieden empfindlich gegen Crotin erwiesen. Die Schnelligkeit der Hämolyse ist von der Temperatur abhängig, die Auflösung erfolgt aber auch bei ziemlich niederer Temperatur, wenn man nur lange genug abwartet. Bringt man die Blutzellen mit Crotindosen zusammen, welche nicht zur vollständigen Auflösung ausreichen, so beobachtet man, daß die der Hämolyse entgangenen Zellen zu einem Klumpen verkleben, eine Art Agglutination erleiden. Geht man mit der Crotinmenge weit genug herab, so kommt es überhaupt nur zur Agglutination.

Während die Kaninchenblutkörperchen vom Crotin verhältnismäßig leicht gelöst werden, sind die Blutzellen des Meerschweinchens und des Hundes sehr crotinfest. Nur in Ausnahmefällen lösen Riesendosen Crotin Meerschweinchen- oder Hundeblut, zwar sehr langsam, aber doch schneller als die Frist bis zur Spontanhämolyse des Blutes beträgt. Es handelt sich hier um eine wahre, celluläre Immunität. Denn einen Schutz durch Serum bedürfen die Zellen nicht. Auch wird das Crotin nicht etwa durch einen in den Zellen vorhandenen Antikörper neutralisiert und dadurch für die Zelle unschädlich gemacht. Den experimentell festgestellten Sachverhalt kann man am einfachsten formulieren, wenn man in Ehrlichs Nomenklatur sich so ausdrückt, daß den Blutzellen des Meerschweinchens und des Hundes die Crotinrezeptoren fehlen, während die Blutkörperchen des Kaninchens solche besitzen. Bringt man nämlich mit Kaninchenblutzellen oder mit dem Stroma, welches man sich aus den Zellen nach dem Sachsschen Verfahren darstellt, Crotin zusammen, so wird ein Teil des Giftes der Lösung entzogen. Führt man denselben Versuch mit den Blutzellen des Meerschweinchens oder des Hundes aus, so wird viel weniger oder überhaupt kein Crotin an die Zellen fixiert.

Spritzt man einem Kaninchen kleine Mengen Crotin subkutan ein, so findet man nach einiger Zeit im Serum Anticrotin. Wahrscheinlich wird das Serum sich auch gegen die Allgemeinwirkung des Crotins antitoxisch verhalten. Am demonstrabelsten ist jedenfalls die zuerst von MORGENROTH beschriebene antihämolytische Wirkung. Diese Antiwirkung läßt sich auch sehr gut im Reagenzglas quantitativ verfolgen. Die nähere Analyse zeigt, daß hier ganz ähnliche Verhältnisse vorliegen wie bei den Beziehungen zwischen den bakteriellen Toxinen und Antitoxinen, also quantitative Relationen, welche nach der EHRLICHschen Auffassung zu der Annahme von Toxoiden, Toxonen etc. führen würden. Interessant ist, daß ein ganz geringer Serumzusatz die hämolytische Serumwirkung nicht abschwächt, sondern deutlich verstärkt. Auch das normale Blutserum, z. B. das Schweineserum, hat nicht selten eine gewisse Anticrotinwirkung, die Antikörperwirkung des Plasmas übertrifft noch die Serumwirkung.

Außer diesem echten Anticrotin habe ich noch eine andere eigentümliche Anticrotinwirkung beobachtet, die dann später mein Schüler LUST genauer verfolgt hat. In den käuflichen Pepsinpräparaten (Grübler, Witte) findet man ein lösliches Antitoxin, welches antihämolytisch wirkt. Im Gegensatz zu dem Serum-Anticrotin ist dieses Pseudo-Anticrotin kochbeständig. Es wirkt bei neutraler, sowie bei schwach alkalischer oder schwach saurer Reaktion. Die Substanz wird durch Alkohol gefällt, ist in Aether und Aceton unlöslich und ist aussalzbar und nicht dialysierbar. Durch Pepsinsalzsäure wird das Pseudo-Anticrotin nicht angegriffen. Gereinigt gibt es keine Biuretreaktion. Nach alledem handelt es sich um einen Körper, der weder mit dem Pepsinferment noch mit dem Serum-Antikörper identisch ist. Im Tierkörper ist er ohne Wirkung. Am reichlichsten findet sich das Pseudo-Anticrotin in der Magenschleimhaut, weniger in der Darmschleimhaut, noch weniger in der Lunge, in der Leber fehlt es.

Anhang.

Anhangsweise sollen noch einige Substanzen kurz erwähnt werden, welche dem Ricin, Abrin und Crotin nach manchen Richtungen nahestehen. Zunächst das Robin, welches KOBERT aus der Rinde von Robinia pseudoacacia, einer Akazienart, gewonnen hat. Gegen Robin gelang EHRLICH eine Immunisierung, Antiricinserum schützt nach EHRLICH auch gegen Robin. Von dem Phallin, dem giftigen Prinzip des Knollenblätterpilzes (Amanita phalloides), stellte KOBERT fest, daß es außerordentlich stark hämolytisch wirkt*). Neuerdings haben LANDSTEINER & RAUBITSCHEK, v. EISLER und v. PORTHEIM, sowie KOBERT & WIENHAUS nachgewiesen, daß sich in zahlreichen Pflanzen Substanzen finden, welche Blutkörperchen verkleben. Da diesen Stoffen jedoch Antigencharakter nicht zukommt, brauchen wir hier nicht auf sie einzugehen. Am ausführlichsten hat WIENHAUS in KOBERTS Laboratorium das Phasin, das Agglutinin aus weißen Bohnen (Phaseolus vulgaris) bearbeitet. Phasin agglutiniert die Blutkörperchen der verschiedensten Tierarten, ist aber für das Gesamttier fast ganz ungiftig.

*) Vgl. RABE, Beiträge zur Toxikologie des Knollenblätterschwammes. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, Bd. 9, 1911.

Literatur.

ABDERHALDEN & PINCUSSOHN, Serologische Studien mit Hilfe der „optischen Methode“, 10. Mitt. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 66, **1910**.
BASHFORD. Journ. of path. and bacteriol., Vol. 9, **1903**.
— Journ. of Hygiene, Vol. 4, **1904**.
BAUMGARTEN, Mikroskopische Untersuchungen über Hämolyse im heterogenen Serum. Berl. klin. Wochenschr., **1901**.
BRIEGER, Versuche zur Reinigung des Ricins und des Diphtherieantitoxins. Festschr. f. ROB. KOCH, **1904**.
CALMETTE & DÉLÉARDE, Annal. de l'Institut Pasteur, T. 10, **1896**.
CORNEVIN, Procédé de vaccination contre l'empoisonnement par le ricin. Introduction consécutive des graines et des tourteaux de ricin dans la ration des animaux. Compt. r. de l'acad. d. sc., **1897**.
CUSHNY, Ueber das Ricinusgift. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 41, **1898**.
DANYSZ, Contribution à l'étude des propriétés et de la nature des mélanges des toxines avec leurs antitoxines. Ann. de l'Inst. Pasteur, **1902**.
DIXSON, Austral. Med. Gaz., **1887**.
EHRLICH, Experimentelle Untersuchungen über Immunität: I. Ueber Ricin. Deutsche med. Wochenschr., **1891**.
— Experimentelle Untersuchungen über Immunität: II. Ueber Abrin. Deutsche med. Wochenschr., **1891**.
— Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. 12, **1892**.
— Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Fortschr. d. Medizin, **1897**.
— Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums. Klin. Jahrb., Bd. 6, **1897**.
— Verhandlungen der Gesellschaft der Charité-Aerzte. Berl. klin. Wochenschr., **1899** (MORGENROTHS Crotinversuche).
— Ueber Toxine und Antitoxine. Therapie der Gegenwart, **1901**.
— Schlußbetrachtungen in Nothnagels Handbuch, **1901**.
V. EISLER & V. PORTHEIM, Ueber ein Hämagglutinin im Samen von Datura. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therapie, Bd. 1, **1908**.
ELFSTRAND, Ueber giftige Eiweiße, welche Blutkörperchen verkleben. Upsala **1897**.
— Ueber Blutkörperchen agglutinierende Eiweiße. Görbersdorfer Veröffentl. I. Stuttgart, Enke, **1898**.
FLEXNER, Chem. News, Vol. 2.
FRÄNKEL, Ueber die Wirkung des Ricins auf Fischblut. Hofmeisters Beitr., Bd. 4, **1903**.
FRIEDEMANN, Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. experim. Therapie, Bd. 5, **1909**.
GAMALEIA, Soc. de Biol., **1897**.
GUYOT, Ueber die Agglutinabilität der mit Formalin fixierten roten Blutkörperchen und der Blutkörperchenstromata. Centralbl. f. Bakt., Bd. 48, **1908**.
HAUSMANN, Zur Kenntnis des Abrins. Hofmeisters Beitr., Bd. 2, **1902**.
Ders., Ueber den Einfluß der Temperatur auf die Inkubationszeit und Antitoxinbildung nach Versuchen an Winterschläfern. Pflügers Arch., Bd. 113, **1906**.
HELLIN, Der giftige Eiweißkörper Abrin und seine Wirkung auf das Blut. Diss. Dorpat **1891** (Literaturverzeichnis).
HENSEVAL, L'abrine du Jéquirity. La Cellule **1900**.
HIRSCHFELD, L., Untersuchungen über Hämagglutination und ihre physikalischen Grundlagen. Arch. f. Hyg., Bd. 63, **1907**.
JACOBY, M., Ueber die chemische Natur des Ricins. Arch. f. experim. Path. u. Pharm., Bd. 46, **1901**.
— Ueber Ricin-Immunität. Hofmeisters Beitr., Bd. 1, **1901**.
— Ueber Ricin-Immunität, 2. Mitteil. Hofmeisters Beitr., Bd. 2, **1902**.
— Ueber die Bedeutung der intracellulären Fermente für die Physiologie und Pathologie. Ergebnisse der Physiol., Bd. 1, **1902**.
— Ueber die Bedeutung der Fermente für die Pathologie. Centralbl. f. d. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie, Bd. 13, **1902**.
— Ueber Phytotoxine. Biochem. Centralbl., Bd. 1, **1903**.
— Ueber Crotin-Immunität. Hofmeisters Beitr., Bd. 4, **1903**.
— Ueber die Empfindlichkeit und das Rezeptionsvermögen der Zellen bei normalen und immunisierten Tieren. Hofmeisters Beitr., Bd. 6, **1904**.
— Ueber den Nachweis des Pepsins. Arb. aus d. Pathol. Inst. zu Berlin **1906**.
— Ueber die Beziehungen der Verdauungswirkung und der Labwirkung. Biochem. Zeitschr., Bd. 1, **1906**.
— Ricin, Abrin, Robin, Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforsch., **1907**.
— Antiricin, Antiabrin, Anticrotin. Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforsch., Bd. 2, **1908**.

Jacoby, M., Ueber das Zustandekommen unspezif. Serumreaktionen. Therap. d Gegenw., **1908**.
Kaminer, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med., **1902**.
Kobert, Ueber Abrin. Sitz.-Ber. d. Dorpat. Naturforsch. Gesellsch., **1889**.
— Lehrb. d. Intoxikationen, **1893**.
Ders., Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Sitz.-Ber. d. naturf. Gesellsch. zu Rostock (Anh. z. Arch. d. Ver. d. Freunde d. Naturgesch. in Mecklenburg), **1900**.
— Einige Notizen über den biologischen Nachweis von vegetabilischen Agglutininen und Hämolysinen. Landwirtschaftl. Versuchsst., Bd. 71, **1909**.
Kraus, Zur Theorie der Agglutination, Zeitschr. f. Heilk., **1902**.
Landsteiner & Stankovic, Ueber die Adsorption von Eiweißkörpern und über Agglutininverbindungen. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. 41, **1906**.
Landsteiner & Raubitschek, Beobachtungen über Hämolyse und Hämagglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 45, **1908**.
Lau, Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Diss. Rostock, **1901**.
v. Liebermann, Sind Toxine Fermente? Deutsche med. Wochenschr., **1905**.
— Ueber Hämagglutination und Hämatolyse. Arch. f. Hyg., Bd. 62, **1909**.
Löwenstein, Ueb. d. Bedeut. d. cellulären Immunität. Prag. med. Wochenschr., **1901**.
Lust, Ueber einen Antikörper gegen Crotin im normalen Organismus. Hofmeisters Beitr., Bd. 6, **1904**.
Madsen & Walbrun, Toxines et antitoxines. De la ricine et de l'antiricine. Centralbl. f. Bakt., Bd. 36, **1904**.
Martin, Proc. of the Roy. Soc., **1887**.
Michaelis, L. & Oppenheimer, Ueber Immunität gegen Eiweißkörper. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Suppl., **1902**.
— & Steindorff, Ueber die Wirkung des Ricins auf Serum und Organzellen in vitro. Biochem. Zeitschr., Bd. 2, **1907**.
Miessner, Ueber die Giftigkeit der Ricinussamen. Mitt. d. Kaiser-Wilhelms-Instituts f. Landwirtsch. in Bromberg, Bd. 1, **1909**.
— Mit Ricinussamen verfälschte Erdnußmehle. Mitteil. d. Kaiser-Wilhelms-Instituts f. Landwirtsch. in Bromberg, Bd. 1, **1909**.
— u. Rewald, Die Konglutination der roten Blutkörperchen durch Ricinussamen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therapie, Bd. 2, **1909**.
Müller, Franz, Beiträge zur Toxikologie des Ricins. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 42, **1899**.
— Ueber einige pathologisch-anatomische Befunde bei der Ricinvergiftung. Zieglers Beitr., Bd. 27, **1900**.
Neuberg & Rosenberg, Lipolyse, Agglutination und Hämolyse I. Klin. Wochenschr., **1907**.
— Lipolyse, Agglutination und Hämolyse IV. Biochem. Zeitschr., Bd. 11, **1908**.
Osborne, Mendel and Harris, Amer. Journ. of physiol., **1905**.
Osborne, Die Pflanzenproteine. Ergebn. d. Physiol., 10. Jahrg., **1910**.
Rabe, Beiträge zur Toxikologie des Knollenblätterschwammes. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie, Bd. 9, **1911**.
Rehns, L'absorption des Toxines, Agglutinines, injectées au niveau des voies respiratoires. Soc. de Biol., 1901.
— Contribution à l'étude des toxalbumines végétales. Soc. de Biol., **1902**.
— Essais sur les toxalbumines végétales (abrine et ricine). Soc. de Biol., **1902**.
Répin, Sur l'absorption de l'abrine par les muqueuses. Ann. de l'Inst. Past., **1895**.
Römer, Experimentelle Untersuchungen über Abrin- (Jequiritol) Immunität als Grundlagen einer rationellen Jequirity-Therapie. Gräfes Arch. f. Ophthalmologie, Bd. 52, **1901**. — 221 Literat.-Nr. über Abrin etc.
Schaer, Festschr. f. Nägeli & Kölliker, Zürich **1891**.
Sieber, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 32, **1901**.
— & Schumoff-Simonowski, Die Wirkung des Erepsins und des Darmsaftes auf Toxine und Abrin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 35, **1902**.
Solms, Ueber eine neue Methode der quantitativen Pepsinbestimmung und ihre klinische Verwendung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 64, **1907**.
Stepanoff, Études sur la ricine et l'antiricine. Annal. de l'Instit. Past., **1896**.
Stillmark, Ueber Ricin. Arb. d. pharmak. Inst. zu Dorpat, Bd. 3, **1889** (Dissert. **1887**).
Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 21, **1895**.
Warden u. Waddel, The non-bacillar nature of Abrus-poison, with observations on its chemicals and physiological properties. Bengal secreterial Press a Monographie. Calcutta **1884**.
Werhofsky, Patholog. Anatomie der Abrinvergiftung. Zieglers Beitr., Bd. 18, **1895**.
Wienhaus, Zur Biochemie des Phasins. Biochem. Zeitschr., Bd. 18, **1909**.
Woronzow, Verhandl. d. naturw. Ges. d. Univ. Jurjew, **1909**.

XX.

Heufiebergift und Heufieberserum.

Von

Privatdozent **Carl Prausnitz**

in Breslau.

Mit 1 Tafel und 2 Kurven im Text.

Einleitung.

Unter den Krankheiten, die auf einer erworbenen oder angeborenen Ueberempfindlichkeit gewisser Menschen gegen solche Substanzen beruhen, die für die meisten Menschen ganz harmlos sind, dürfte das Heufieber wegen seiner relativ weiten Verbreitung und der Eigenart seiner Symptome besonderes Interesse beanspruchen. Wann diese merkwürdige Krankheit zuerst beobachtet worden ist, kann nicht einwandsfrei festgestellt werden, denn in den meisten Schriften aus dem 16., 17. und 18. Jahrhundert werden zwar die Symptome des Schnupfens oder des Asthma eingehend beschrieben, dagegen das charakteristische Merkmal der regelmäßigen Wiederkehr der Krankheit zu bestimmten Jahreszeiten nicht genügend berücksichtigt.

In allen solchen Fällen kann natürlich heute nicht entschieden werden, ob es sich um echtes Heufieber oder um eine einfache vasomotorische Coryza gehandelt hat. Immerhin dürfte bei dem im Jahre 1673 von Binningerus beobachteten Fall einer Dame, die jedes Jahr zur Zeit der Rosenblüte einige Wochen lang von Schnupfen geplagt wurde, Heufieber vorgelegen haben. Etwa ein Jahrhundert später scheint es der englische Arzt Heberden beobachtet zu haben, aber erst sein Landsmann John Bostock[7], selber ein Heufieberpatient, hat im Jahre 1819 ein genaues, klinisches Bild der Krankheit geliefert, dem wir auch heute kaum etwas Neues hinzufügen können.

Symptome des Heufiebers.

Die zum Heufieber disponierten Personen erkranken alljährlich zu einer bestimmten Periode des Sommers. Die Krankheit pflegt zu beginnen mit einem Prodromalstadium von 1—2 Wochen Dauer, während dessen gelegentlich Jucken und Rötung im Augenwinkel und leichte Niesanfälle beim Aufenthalt im Freien auftreten. An einem bestimmten Tage erreichen die Krankheitserscheinungen plötzlich ihre volle Höhe, und zwar ist das bei allen Patienten in einer Gegend der gleiche Tag. Das Jucken der Augenwinkel steigert sich zu einem fast unerträglichen Brennen in der Bindehaut und den Lidern. Unter

starkem Tränen tritt eine Hyperämie — zunächst der Karunkel und der Plica semilunaris, dann der ganzen Conjunctiva bulbi und palpebrae auf. Der Limbus corneae zeigt bereits frühzeitig eine auffallend starke Injektion, vorwiegend der oberflächlichen Gefäße. Zu diesen vasomotorisch bedingten Symptomen können in kurzer Zeit starke Oedeme der Conjunctiva treten, welche bis zur ausgeprägten Chemosis bulbi führen und von mehr oder weniger starken Lidödemen begleitet sind.

Den vorstehend beschriebenen Symptomen von seiten der Augenschleimhaut entsprechen durchaus die im Gebiet der Nasenhöhle auftretenden Erscheinungen — Jucken, andauerndes heftiges und fast explosives Niesen, Sekretion großer Mengen einer klaren, wässerigen Flüssigkeit, sowie Rötung und Schwellung der Nasenschleimhaut. Schon nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde können beide Nasenhöhlen vollkommen undurchgängig werden und oft stundenlang in diesem Zustande bleiben. Der hierdurch zur Mundatmung gezwungene Patient empfindet bald ähnliche Erscheinungen von seiten des Zahnfleisches, des harten und weichen Gaumens, des Rachens und der oberen Luftwege. Bei einer Anzahl von Patienten treten hierzu noch überaus lästige Asthmaerscheinungen, welche sich vom typischen Bronchialasthma klinisch kaum unterscheiden. Bei einigen Patienten beobachtet man an den zarteren Partien der Haut, zumal am Vorderarm und zwischen den Fingern, Urticaria.

Von Allgemeinerscheinungen ist Fieber nur ausnahmsweise beobachtet worden; trotzdem hat sich der wenig zweckmäßige Name der Krankheit „Heufieber“ wohl deshalb so hartnäckig erhalten, weil die Patienten ein quälendes Gefühl von Schwäche, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Reizbarkeit empfinden, welches im Verein mit den katarrhähnlichen Symptomen den Gedanken an eine Erkältungskrankheit nahe legt.

Viel charakteristischer als die vorstehend beschriebenen Erscheinungen ist der Verlauf der Krankheit. Denn die Symptome bleiben nicht auf gleicher Höhe bestehen, sondern zeigen mehrmals am Tage anfallsartige Verschlimmerungen, denen wieder Remissionen folgen. Die Exazerbationen pflegen vor allem beim Ausgang ins Freie und bei Fahrten, speziell bei Bahnfahrten aufzutreten, während bei ruhigem Aufenthalt in der Wohnung die Reizung nachläßt. An regnerischen Tagen ist das Leiden fast verschwunden, bei Sonnenhitze, schwülem Wetter, starkem Winde verschlimmert es sich. Auf dem Lande ist es stärker als in der Stadt, auf hoher See sind die Patienten anfallsfrei.

Das Heufieber beginnt in Norddeutschland gewöhnlich in der zweiten Hälfte des Mai, in Süddeutschland schon früher, in England Mitte Juni und dauert durchschnittlich etwa 6 Wochen. In den Vereinigten Staaten tritt das Heufieber bei einem Teil der Patienten ebenfalls als Frühsommerkatarrh („Spring cold“, „Rose cold“), bei der Mehrzahl erst im Herbst auf („Autumnal Catarrh“) und zeigt im übrigen eine ähnliche Abhängigkeit von der geographischen Breite.

Von der Krankheit werden Männer in der Regel doppelt so oft befallen wie Frauen. Sie tritt vorwiegend bei der weißen Rasse auf und wird am häufigsten bei höher zivilisierten Personen beobachtet. In England, Deutschland und den Vereinigten Staaten ist sie sehr verbreitet. In keinem Lande scheint sie vollkommen zu fehlen.

Aetiologie.

Die Ursache des Heufiebers hat seit den Beobachtungen Bostocks viele Forscher beschäftigt. Die hier vorliegenden, eigenartigen Verhältnisse forderten zu mannigfachen Erklärungsversuchen heraus. Daß beim Heufieber in ausgesprochenerem Maße als bei den meisten anderen Erkrankungen eine individuelle Disposition vorliegen müsse, ist allgemein empfunden worden. Außer dieser Prädisposition, auf die wir später zurückkommen werden, bedurfte man, um das Krankheitsbild zu erklären, eines auslösenden Agens. Leider sind diese beiden Momente nicht immer hinreichend klar auseinander gehalten worden, wodurch sich mancherlei Verwirrung in den älteren Ansichten über die Entstehung der Krankheit erklärt.

Was zunächst die Frage nach dem auslösenden Agens anlangt, so suchte es Bostock in „einer äußerlichen Reizursache, speziell einer dunstigen, feuchten Hitze oder einem starken, blendenden Licht, Staub oder anderen Substanzen, welche in die Augen dringen, oder irgend welchen anderen Umständen, welche die Luftwärme steigern".

Da jedoch weder Licht, noch Hitze, noch Staub für die besondere Leidenszeit des Heufieberpatienten charakteristisch sind, so lag es ziemlich nahe, diese Momente in einer besonderen Art von Staub zu suchen, der nur zu einer Jahreszeit in großen Mengen in der Luft vorkommt, nämlich den Pollen.

Als erster scheint Elliotson[16] die Pollentheorie des Heufiebers ausgesprochen zu haben, jedoch gebührt das Verdienst, diese Theorie experimentell begründet zu haben, Blackley[5], der in zahlreichen, überaus sorgfältigen Versuchen an Heufieberpatienten die Wirksamkeit der verschiedensten, für die Heufieberätiologie in Betracht kommenden Substanzen prüfte. Nachdem er in sinnreichen Untersuchungen festgestellt hatte, daß nur zur Heufieberzeit Pollen in größerer Menge in der Luft vorkommen, suchte er von einer größeren Anzahl von Pflanzen die Pollen rein zu gewinnen und verimpfte sie dann auf Heufieberpatienten. Als wirksam erwiesen sich ihm eine Reihe von Pollen, hauptsächlich diejenigen von Roggen und anderen Gramineen. Bei Einbringung auf die Nasenschleimhaut wurden die typischen nasalen Erscheinungen, bei Verstäubung und Inhalation asthmaähnliche Symptome hervorgerufen. Ferner gelang es ihm, durch Einreiben von Pollen in die skarifizierte Haut des Vorderarms oder Unterschenkels ziemlich charakteristische Erytheme hervorzurufen.

Wie ersichtlich, sind die Untersuchungen Blackleys von klaren Gesichtspunkten aus angestellt und haben für die Aetiologie der Krankheit grundlegende Bedeutung.

Nachdem seine Beobachtungen viele Jahre hindurch als maßgebend betrachtet waren, sind gegen Ende des letzten Jahrhunderts von manchen Seiten wieder Einwände gegen sie erhoben worden.

Unter dem Einfluß der ätiologischen Forschungen von Robert Koch und Pasteur wurde nach einem bakteriellen Erreger des Heufiebers gesucht. In der Tat scheint auf den ersten Blick das Heufieber den katarrhalischen Erkrankungen von Augen und Nase, also echten Infektionskrankheiten, recht ähnlich. Jedoch konnte eine bakterielle Hypothese die Eigentümlichkeiten im Verlaufe des Heufiebers nur schwer erklären; vor allem die auffallende Abhängigkeit von

Witterungseinflüssen, das rapide Auftreten und das relativ rasche Verschwinden der Anfälle.

Die als Erreger des Heufiebers beschriebenen Bakterien sind nicht einmal morphologisch einheitlich. Helmholtz[19], der selber an der Krankheit litt, sah im Nasenschleim zur Heufieberzeit vibrionenartige Gebilde, und Heymann & Matzushita[21] fanden im Naseninhalt von Heufieberpatienten Streptokokken, die sie jedoch nicht mit Sicherheit als Erreger ansprechen wollten. R. Weil[46] züchtete aus dem zur Heufieberzeit entnommenen Nasensekret von Patienten einen Staphylococcus. Indessen ist in keiner dieser Arbeiten die Kochsche Forderung erfüllt; denn es ist niemals gelungen, mit Reinkulturen der angeschuldigten Mikroorganismen außerhalb der Heufieberzeit die Erscheinungen der Krankheit auszulösen.

Manche ältere Autoren, sowie in neuerer Zeit A. Thost[44], suchten die Veranlassung zum Heufieber in Emanationen der Pflanzen, Riechstoffen oder anderen flüchtigen Substanzen der Gräser usw. Bestärkt wurden sie zunächst durch die gelegentlich gemachte Wahrnehmung von Blackley, daß manche Pollen beim Trocknen ihre Wirksamkeit zu verlieren scheinen. Allerdings erklärt sich diese Erscheinung ungezwungen durch die beim Trocknen eintretende Schrumpfung der Pollenhüllen.

Die widersprechenden Auffassungen älterer Autoren, die durch ganz unklare Vorstellungen über die Heufieberdisposition noch mehr verwirrt wurden, sind erst durch die Untersuchungen von Dunbar[10—12] ins richtige Licht gesetzt worden.

Die 1902 von Dunbar begonnenen, in Gemeinschaft mit Weichardt, Kattein, Verfasser und Kammann ausgeführten Untersuchungen hatten den Zweck, die Aetiologie des Heufiebers klarzustellen, und im Anschluß daran, eine spezifische immunisatorische Therapie der Krankheit auszuarbeiten. Auf Grund eingehender Selbstbeobachtung während mehrjähriger Heufieberanfälle war Dunbar zur Ueberzeugung gelangt, daß das Heufieber durch Pollen hervorgerufen würde. Um diese Frage zu entscheiden, wurden zahlreiche Versuche an Heufieberpatienten und normalen Personen mit rein gewonnenen Pollen ausgeführt. Die Mehrzahl der in Frage kommenden Pflanzen entstammte dem Hamburger botanischen Garten. Die Pollengewinnung geschah wie folgt:

An blühenden Pflanzen wurden die Staubfäden mittelst Pinzette entfernt und in sterile Petrischalen ausgeschleudert, wobei sich der Blütenstaub auf dem Boden der Schale ansammelte. Später wurde zur Gewinnung größerer Pollenmengen von den besonders in Betracht kommenden Gramineen eine noch einfachere Methode verwandt. Diejenigen Halme, bei denen die ersten Antheren an den Aehren hervorsprießten, wurden nahe der Wurzel abgeschnitten und in einem warmen, sonnigen, aber zugfreien Raume in Wasser schräg aufgestellt, so daß die Aehren über den mit schwarzem Glanzpapier bedeckten Tisch hinüberhingen. In den nächsten 1—2 Tagen kam eine große Zahl von Antheren zur Entwickelung. Von Zeit zu Zeit wurde der Pollen durch leichtes Klopfen auf die Halme aus den Antheren auf die Unterlage entleert.

Die so gewonnenen Pollen wurden auf ihre Reinheit mikroskopisch geprüft, was besonders wichtig ist bei den insektenblütigen Pflanzen, die relativ geringe Pollenmengen produzieren, aber leicht

einer Verunreinigung mit fremden Pollen durch den Wind oder durch die sie besuchenden Insekten ausgesetzt sind. Gleich hier sei bemerkt, daß die unter aseptischen Kautelen gewonnenen Pollen sich in Bestätigung der HEYMANNschen Angaben als fast keimfrei erwiesen.

Von den derart rein gewonnenen Pollen wurden feinste Spuren mittelst steriler Wattestäbchen auf die Augen- oder Nasenschleimhaut von Heufieberpatienten und Kontrollpersonen gebracht. Die Versuche wurden fast durchweg in der heufieberfreien Zeit ausgeführt. Für die Kontrollpersonen erwiesen sich alle Pollen als wirkungslos.

Dagegen waren für Heufieberpatienten wirksam sämtliche von uns untersuchten 36 Gramineen und Cyperaceenarten, außerdem Maiglöckchen, Polygonatum, Rübsaat, Wolfsmilch und eine Reihe von Kompositen, nicht aber die vielfach angeschuldigten Pollen von Flieder, Goldregen, Rosen, Veilchen und Linden. Ein besonderes Interesse beanspruchen von diesem Gesichtspunkte aus unter den Kompositen die Ambrosia und Solidago sowie Chrysanthemum und Astern. Die ersteren beiden Arten sind hier zu Lande selten, aber in den Vereinigten Staaten als gemeine Unkräuter verbreitet. Ambrosia blüht dort im Spätsommer und Herbst und ist eine der wenigen windblütigen Kompositen. Sie wurde daher schon früher von amerikanischen Autoren als der Erreger der im Herbste beobachteten Heufieberform, des sogenannten Herbstkatarrhs angeschuldigt. Die Pollen dieser Kompositen sind nun für Patienten, die in Amerika am Herbstkatarrh leiden, wirksam, dagegen nur für einzelne hochempfindliche europäische Heufieberpatienten giftig. Andererseits sind die in Amerika am Frühjahrskatarrh leidenden Patienten nur für die Pollen der Gramineen, nicht aber für die Ambrosiapollen empfindlich (Œ. MAYER[34], WESBROOK, JOACHIM u. a.). Kürzlich ist von DUNBAR[14] festgestellt worden, daß eine ähnliche Erkrankung, die Europäer in China befällt, durch die Pollen von Liguster hervorgerufen wird. Auf diese theoretisch interessanten Verhältnisse wird später eingegangen werden.

Für das europäische Heufieber scheinen demnach in erster Linie die Pollen der G r a m i n e e n in Betracht zu kommen.

Die Ausführung unserer Pollenversuche geschah regelmäßig in der heufieberfreien Zeit. Geringe Spuren des lufttrockenen Pollens wurden mittelst sterilen Wattestäbchens oder Platinöse auf die Augen- oder Nasenschleimhaut gebracht. Während bei Normalpersonen jede Reizung ausblieb, zeigten die Heufieberpatienten bei den oben genannten Pollen binnen $^1/_2$—2 Minuten die oben beschriebenen Symptome. Die Erscheinungen waren an Intensität etwas wechselnd, aber stets ausgeprägt genug, um alle Zweifel über die Reaktion auszuschließen.

Um den in der Natur vorkommenden Verhältnissen näher zu kommen, stellten sich eine Normalperson und Verfasser, der zum Heufieber disponiert ist, in eine Kapelle, in deren Luft mittelst eines Gebläses eine geringe Menge von Roggenpollen verstäubt wurde. Während die Normalperson keine Reizung verspürte, trat beim Heufieberpatienten nach wenigen Minuten Stickhusten auf, dem sich ein mehrstündiger Asthmaanfall mit starkem Stridor und Dyspnoë anschloß. Das Ergebnis ist jedenfalls so zu erklären, daß bei dem Patienten, der in dem engen Raume des Glaskastens gesprochen und gelacht hatte, Pollen durch Aspiration direkt in die tieferen Luftwege hineingelangt waren.

Bei einer kurz danach ausgeführten Wiederholung des Versuches hielt der Patient den Mund geschlossen und atmete nur durch die Nase. Nach etwa 10 Minuten traten die charakteristischen Reizerscheinungen von seiten der Nase und eines Auges auf. Die Normalperson blieb auch jetzt dauernd reizfrei.

Es war somit der Beweis geführt worden, daß die zur Heufieberzeit verbreiteten Gramineenpollen die charakteristischen Symptome der Erkrankung auslösen können.

Die von anderer Seite ausgesprochene Hypothese, daß das Heufieber auf einer besonderen Reizbarkeit des Trigeminus beruhe, wurde dadurch widerlegt, daß nach analer Einbringung von Roggenpollen beim Heufieberpatienten die entsprechenden Symptome seitens dieser Schleimhaut auftraten.

Durch die vorstehenden Versuche war demnach die spezifische Wirksamkeit der Gramineenpollen auf Heufieberpatienten festgestellt. Es blieb noch zu entscheiden, ob unter natürlichen Verhältnissen die Pollen in der Luft in ausreichender Menge vorhanden sind, um die Symptome der Krankheit hervorzurufen.

Bereits Blackley war dieser Frage näher getreten. In einem Teil seiner Versuche verwendete er das von Phoebus angegebene Prinzip, Objektträger von gemessener Oberfläche mit einer klebrigen Flüssigkeit (Glycerin 50,0, Alkohol 60,0, Wasser 90,0, Ac. carbol. liq. gtt. 6) zu bestreichen und eine Zeitlang der Luft auszusetzen. Durch ein geeignetes Dach wurden die Objektträger nach Möglichkeit vor Regen geschützt. Bei dieser indirekten Zählmethode der Pollen stellte sich eine weitgehende Abhängigkeit des Pollengehaltes der Luft von den Witterungseinflüssen heraus; den Pollenzahlen entsprach die Heftigkeit der Heufieberanfälle. In den ersten Wochen des Juni nahmen die zuvor nur in geringer Menge vorhandenen Pollen rasch zu. Die Zahl der in 24 Stunden auf einem Quadratzentimeter aufgefangenen Pollenkörner stieg staffelweise empor bis zu einem Maximum von 880, welches Ende Juni erreicht wurde, um dann wieder staffelförmig abzufallen und Ende Juli fast zu verschwinden.

Außerdem verwendete Blackley auch eine direkte Zählungsmethode, mit der er versuchte, quantitative Werte für die Luftpollenzahlen festzustellen, jedoch sind die diesbezüglichen Versuche trotz der Benutzung sinnreicher Apparate nicht zu einem definitiven Ergebnis gebracht worden. Von besonderer Wichtigkeit ist die weitere Feststellung Blackleys, daß zur Heufieberzeit die Gramineenpollen etwa 95 Proz. des in der Luft vorhandenen Blütenstaubes ausmachen.

Die vorstehenden Versuche sind unter Leitung Dunbars vom Verfasser und von Liefmann[26] wiederholt und durchaus bestätigt worden. Die nebenstehende Figur (Fig. 1) zeigt Verhältnisse, welche den Resultaten Blackleys durchaus entsprechen, jedoch mit dem Unterschiede, daß der Anstieg der Pollenzahl bereits Ende Mai beginnt und daß das Vorkommen der Gramineenpollen noch bis Ende Juli deutlich ist. Ferner sei bemerkt, daß wir noch bis Ende August vereinzelte Gramineenpollen gefunden haben. Nach unseren Untersuchungen dürften sich zur Zeit des Pollenmaximums etwa 400—500 Gramineenpollen in 24 Stunden auf einem Quadratzentimeter Fläche sammeln.

Bedenkt man, daß diese Versuche in der Stadt, mehrere Kilometer von den nächsten Getreidefeldern ausgeführt wurden, so kann

man sich vorstellen, wie ungeheuer die Zahl der wirksamen Pollen auf dem Lande, vor allem in der Nähe blühender Kornfelder sein muß.

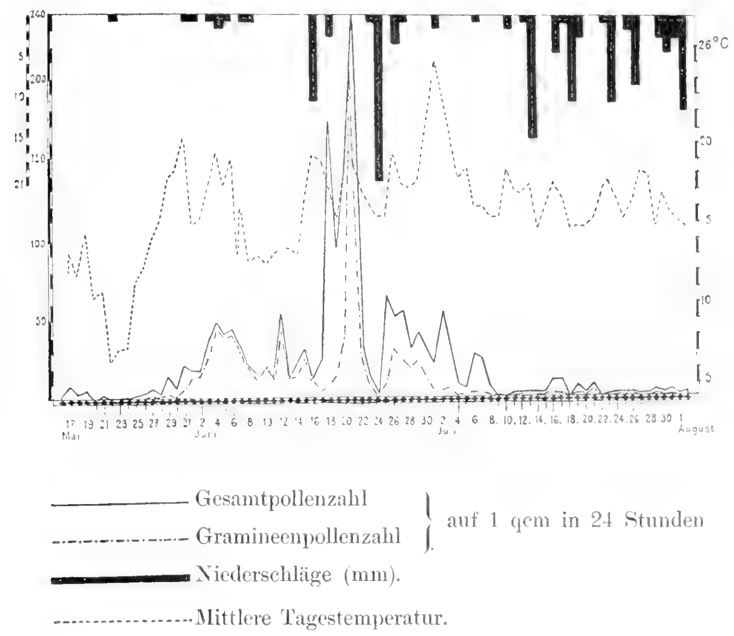


Fig. 1. Einfluß der Witterungsverhältnisse auf den Gehalt der Luft an Pollen. (Hamburg, Botanischer Garten, 1905.)

Diese Ergebnisse werden weiter bestätigt durch Versuche, welche Liefmann mit einem eigens dazu konstruierten „Aeroskop" ausführte. Hiermit fand er noch am 10. Juli 308 Pollen im Kubikmeter Luft. Nach weiteren Versuchen desselben Autors wurden in der Nähe eines Kornfeldes in 12 Minuten 500 Pollen, also mit jedem Atemzuge 2 bis 3 Pollen eingeatmet.

Quantitative Versuche, über die weiter unten berichtet wird, haben ergeben, daß die Mehrzahl der Heufieberpatienten durch etwa 40 bis 50 Roggenpollen, hochempfindliche sogar durch 2—4 Pollenkörner erkranken. Demnach ergibt sich aus vorstehender Untersuchung, daß

1) die Gramineenpollen die Symptome des Heufiebers bei den hierzu Disponierten, nicht aber bei Normalpersonen auslösen;

2) daß die Gramineenpollen zur Heufieberzeit in ausreichender Menge in der Luft vorhanden sind, um Heufieberanfälle auszulösen, und

3) daß die Schwankung in der Zahl der in der Luft befindlichen Gramineenpollen im allgemeinen mit der Heftigkeit der Heufieberanfälle parallel geht.

Das Pollengift.

Unter den verschiedenen Pollen, die eine überaus große Mannigfaltigkeit in der Form zeigen, zeichnen sich die Gramineenpollen durch eine verhältnismäßig einfache Gestalt aus. Während manche

Pollen eine ausgesprochen höckerige oder strahlige Form besitzen, die an den Bau der Radiolarien erinnert, sind die Gramineenpollen (Tafel I, Fig. 2, 3) durchweg von glatter Oberfläche und runder bis eiförmiger Gestalt; man unterscheidet eine äußere Haut, die „Exine“, eine innere Haut, die „Intine“, und den Polleninhalt, die „Fovilla“. In der Fovilla finden sich bei Gramineen- und einigen anderen Pollen zahlreiche, durch Jod blauschwarz färbbare, kleine Stäbchen stärkeartiger Natur.

Die Pollen der Ambrosia und Solidago (Tafel I, Fig. 4, 5) sind wesentlich kleiner und ihre Oberfläche ist ausgesprochen rauh und höckerig. Sie enthalten keine durch Jod färbbaren Körnchen.

Daß die Wirksamkeit der Pollen nicht auf irgendwelcher mechanischen Reizung beruhen kann, ist ohne weiteres klar. Man mußte daher nach einem chemischen Gifte suchen. Bereits Blackley war es in einigen orientierenden Versuchen gelungen, wirksame Pollendekokte herzustellen. Die Frage nach der Natur des Pollengiftes ließ er jedoch offen; erst durch die Untersuchungen von Dunbar und seinen Mitarbeitern ist die Darstellung des wirksamen Prinzipes gelungen. Zu diesem Behufe wurden die Pollen fein zermahlen und mit verschiedenen Lösungsmitteln extrahiert.

Der lufttrockene Roggenpollen enthält nach Kammann[22] 10,2 Proz. Wasser, 3,4 Proz. Asche und 86,4 Proz. organische Substanzen. Die organische Substanz setzt sich wie folgt zusammen: in Alkohol und Aether lösliche Bestandteile 3 Proz., Kohlehydrate 25 Proz., stickstoffhaltige Körper nicht eiweißartiger Natur 18 Proz. und Eiweißkörper 40 Proz.

Bei der Extraktion der Pollen mit Alkohol und Aether gewinnt man eine braune wachsartige Masse, die wie Fleischextrakt riecht und bei Einbringung in die Augenbindehaut von Normalpersonen, ebenso wie von Heufieberpatienten reizend wirkt. Eine spezifische Bedeutung ist demnach den hier in Betracht kommenden ätherischen Oelen, Wachsen usw. abzusprechen.

Dagegen gelingt die Extraktion des spezifischen Giftes durch Kochsalzlösung, und zwar am besten durch etwa 5-proz. Lösungen, die man unter Zusatz von 0,5 Proz. Phenol 5—10 Stunden bei 37^{0} wirken läßt. Der ungelöste Rückstand wird durch Zentrifugieren abgetrennt: er besteht zum größten Teil aus leeren Pollenhüllen, über denen eine feine, weiße Schicht von Stärkestäbchen lagert. Diese beiden Schichten werden mechanisch getrennt und wiederholt auf der Zentrifuge gewaschen. Sie erwiesen sich als unwirksam. Dagegen war der Extrakt, der durch Verdünnung auf einen Kochsalzgehalt von 0,8 Proz. gebracht wurde, für Heufieberpatienten stark und spezifisch wirksam, und behielt seine Eigenschaft auch nach Filtration durch Berkefeldfilter.

Aus diesem Extrakt wurden die Eiweißkörper durch Zusatz des achtfachen Volums absoluten Alkohols ausgefällt. Der Niederschlag war spezifisch wirksam, während das Filtrat nach Verjagung des Alkohols unwirksam war.

Ferner gelang es, aus dem Pollenextrakt die Eiweißkörper durch Dialyse zu gewinnen. Durch fraktioniertes Aussalzen von Lösungen des durch Alkohol gefällten Eiweißes mit Magnesiumsulfat, sowie des Kochsalzextraktes mit Ammoniumsulfat wurde nachgewiesen, daß die spezifisch giftige Wirkung des Pollens an die Albumine gebunden

ist. Das durch Alkoholfällung gewonnene trockene Polleneiweiß hat sich für unsere Untersuchungen als ausgezeichnet brauchbar erwiesen, weil es seine Wirksamkeit jahrelang unverändert behält. Ebenso hatten die in verschiedenen Jahrgängen aus jeweils frischen Roggenpollen hergestellten Gifte Heufieberpatienten gegenüber stets die gleiche Wirksamkeit.

Bei den von uns untersuchten Patienten genügte stets die conjunctivale oder nasale Einbringung von einem Tropfen einer Lösung 1:20000 bis 1:40000 des mit Alkohol gefällten Roggenpollengiftes, um in wenigen Minuten die charakteristischen subjektiven und objektiven Erscheinungen hervorzurufen. Bei einigen höher empfindlichen Patienten war das Gift noch in millionenfacher Verdünnung wirksam.

Berücksichtigt man die von KAMMANN ausgeführten Zählungen, wonach in 1 g Roggenpollen etwa 20 Millionen Körner enthalten sind, so ergibt sich, daß die für die Durchschnittspatienten wirksame Minimalgiftdosis höchstens etwa 40—50 Pollenkörnern entsprechen würde, während bei hochempfindlichen Personen bereits 2—4 Pollenkörner die entsprechende Wirkung auszuüben vermögen.

Diese Resultate bestätigen demnach vollkommen die vorstehend angegebenen Erfahrungen über den Verlauf der Krankheit. Sie erklären zugleich den Umstand, daß ganz hochempfindliche Personen auch vor und nach der Haupt-Heufieberzeit gelegentlich die charakteristischen Symptome zeigen können.

Bei Einbringung der zuvor angegebenen Giftmenge auf die Conjunctiva tritt nach 2—3 Minuten Jucken oder Brennen im inneren Augenwinkel ein. Die Karunkel und Semilunarfalte werden hochrot. Nach weiteren 1—2 Minuten sieht man unter Zunahme der subjektiven Beschwerden kleine, injizierte Partien an den nasalen und unteren Teilen des Limbus corneae sich entwickeln. Die Gefäßinjektion breitet sich entlang dem Limbus und über die Conjunctiva bulbi und palpebrae aus, bis schließlich die ganze Conjunctiva von einem feinen oberflächlichen Gefäßnetz durchzogen erscheint. Unter starker Lichtscheu und Zunahme des Juckens tritt profuse Tränensekretion und Schwellung der Conjunctiva bulbi, die bis zur Chemosis führen kann, sowie Lidödem ein (Tafel I, Fig. 6). Nach $^1/_2$ bis mehreren Stunden klingen die Erscheinungen ab, jedoch beobachtet man im Laufe der nächsten 24 Stunden gelegentlich das Auftreten leichterer, rasch vorübergehender Rückfälle, die durch unvermitteltes, heftiges Jucken und leichte Rötung charakterisiert sind.

Die conjunctivale Gifteinbringung führt gewöhnlich auch zu leichten Erscheinungen von seiten der entsprechenden Nasenhälfte, die dadurch bedingt sind, daß geringe Giftmengen durch den Tränen-Nasengang hinuntergespült werden. Weit sicherer werden die nasalen Erscheinungen durch direkte Instillation der Giftlösung auf die Nasenschleimhaut hervorgerufen. Es kommt zu heftigem Niesen, Gefäßinjektion und starker Schwellung der Nasenschleimhaut, die rasch bis zur völligen Verstopfung der betreffenden Nasenhöhle fortschreitet.

Hervorzuheben ist jedoch, daß ein Uebergreifen der Reizerscheinungen von einem Auge auf das andere, von einer Nasenhöhle auf die andere, oder von der Nase auf das Auge in den sehr zahlreichen von uns ausgeführten Versuchen niemals beobachtet worden ist. Demnach

scheint das Gift zunächst eine rein lokale Wirkung auf diejenigen Schleimhautpartien, mit welchen es in Berührung kommt, auszuüben. Hiermit steht im Einklang die mehrfach gemachte Beobachtung, daß nach versehentlicher Aspiration von Spuren des fein gepulverten Pollenproteins in wenigen Minuten bei mir heftiger Stickhusten einsetzte, dem oft mehrstündige asthmatische Beschwerden folgten.

Indessen scheint es, als ob die Einwirkung des Giftes nicht immer auf den lokalen Schleimhautbezirk, der zunächst mit der Giftlösung in Berührung kommt, beschränkt ist. Vielmehr dürfte wohl meistens ein Teil des Giftes von der Schleimhaut aus resorbiert werden. Verfasser, der nur ausnahmsweise in der Heufieberzeit und niemals außerhalb derselben an asthmatischen Beschwerden gelitten hatte, beobachtete an sich selber bei seinen Versuchen mit Pollengift zuweilen das Auftreten typischer asthmatischer Beschwerden ohne vorhergehenden Stickhusten einige Stunden nach der Einbringung von Giftlösungen in die Bindehaut oder Nasenhöhle. In demselben Sinne wären zu deuten die im Anschluß an solche Versuche bei Verfasser und anderen Heufieberpatienten fast immer beobachteten Beschwerden, wie Abgeschlagenheit, Mattigkeit usw., Erscheinungen, die ja auch zum Bilde des natürlichen Heufiebers gehören.

Die Möglichkeit der hämatogenen Giftwirkung wird am überzeugendsten durch den folgenden Versuch bewiesen, der allerdings zu einer Zeit angestellt wurde, wo wir das alkoholgefällte Gift noch nicht in Händen hatten, sondern nur Pollenextrakte verwandten. Eine derartige Lösung wurde dem zum Heufieber disponierten Verfasser außerhalb der Heufieberzeit subkutan am Arm eingespritzt. Nach $^{1}/_{4}$ Stunde trat heftiges, wiederholtes Niesen mit profuser Nasensekretion ein, die Nase wurde sehr bald unwegsam, in rascher Folge schloß sich ein ununterbrochener keuchender Husten mit nachfolgendem Stridor und inspiratorischer Dyspnoë an. Conjunctiva, Nasen- und Kehlkopfschleimhaut waren stark injiziert, in den Ohren war ein unerträgliches Gefühl von Spannung, das ganze Gesicht erschien gedunsen. Nach 2 Stunden war der injizierte Vorderarm bis fast auf das Doppelte seines sonstigen Umfanges angeschwollen und in dieser Zeit bildete sich unter heftigem Jucken ein urticarielles Exanthem über den ganzen Körper aus. Die meisten Erscheinungen schwanden im Verlauf von 24 Stunden. Ein anderer, nicht heufieberdisponierter Arzt hatte trotz dieser recht unangenehmen Erscheinungen den Mut, sich die gleiche Giftdosis subkutan einspritzen zu lassen. Am Ort der Einspritzung trat eine wenige Zentimeter große, leicht juckende Geschwulst auf, im übrigen hatte die Injektion bei ihm keine Folgen.

Im Anschluß an diese Versuche sei noch erwähnt, daß man auch durch Einreiben von Pollengiftlösungen in die unverletzte Haut, oder besser, nach der v. Pirquetschen Methode in die skarifizierte Haut, spezifische lokale Reaktionen hervorrufen kann. Aehnliche Versuche wurden, wie erwähnt, schon von Blackley mit den ganzen Pollen gemacht. Sie liegen nahe, da Heufieberpatienten auch unter natürlichen Verhältnissen während der Gräserblüte beim Anfassen blühender Pflanzen gelegentlich entsprechende Erscheinungen zeigen. Beim Einreiben in die unversehrte Haut, am besten zwischen die Finger, tritt eine stark juckende, fleckige Rötung mit zahlreichen kleinen urticariellen Quaddeln auf. Mit der v. Pirquetschen Methode habe ich

eine beschränkte Zahl von Versuchen an mir selber vorgenommen. Hierbei wurde ein Tropfen Giftlösung auf die Haut gebracht und dann mittels Bohrers an dieser Hautstelle eine feine Verletzung gemacht. Fast momentan trat heftiges Brennen und Jucken ein, dann bildete sich eine Quaddel von mehreren Millimetern Durchmesser, die jedoch nach wenigen Stunden abblaßte und verschwand. In der mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeführten Kontrolle entwickelte sich eine traumatische Reaktion, die subjektiv vollkommen unempfindlich war, und objektiv hinter der Giftreaktion an Farbenton, Erhabenheit und Umfang merklich zurückblieb. Leider waren hier, zum Unterschied von der Cutireaktion mit Tuberkulin, die Differenzen zwischen spezifischer und traumatischer Reaktion nicht markant genug, um in schwierigen Fällen differentialdiagnostisch verwandt zu werden.

Für solche Fälle, wo es sich darum handelt, eine vasomotorische Coryza von echtem Heufieber zu unterscheiden, ist die vorstehend beschriebene Ophthalmoreaktion am besten geeignet, da sie nach unserer Erfahrung bei sonst gesunden Augen absolut ungefährlich ist und bei vorsichtigem Vorgehen in kurzer Zeit verschwindet. Zum Zwecke der leichten Ausführung der Reaktion wird von den Fabrikanten des Heufieberserums (S. 1483) in geeigneten Gefäßen abgewogenes trockenes Roggenpolleneiweiß unter dem Namen „Heufieberdiagnostikum“ abgegeben.

Gegen die Verwendung des gefällten Roggenpollenproteins hat Wolff-Eisner[51] den Einwand erhoben, daß es ein relativ stark abgebautes Kunstprodukt wäre; er empfahl daher, für alle Versuche frisch hergestellte Pollenextrakte zu verwenden. Als Beweis für die von ihm behauptete Inkonstanz der Giftwirkung des Pollenproteins führte er eine Beobachtung von Denker[9] mit einem von Dunbar zu Beginn unserer Versuche übersandten Präparate an. Die Erklärung für das in diesem Falle beobachtete Versagen des Giftes war jedoch, wie von mir[38] festgestellt wurde, darin zu suchen, daß das Gift in Lösung versandt und längere Zeit in Denkers Laboratorium bei Zimmertemperatur aufgehoben wurde. Diese Lösungen sind, wie sich herausgestellt hat, wenig haltbar, während das trockene Gift sich in Jahren nicht merklich verändert. Im Hinblick auf die mindestens ebenso eingreifende Veränderung, welche das Tuberkulin bei seiner Herstellung erleidet, scheint mir daher der obige Einwand von Wolff-Eisner gegenstandslos, während seine Methode der Prüfung der Giftempfindlichkeit gegenüber der unsrigen eine unnötige Komplikation darstellt.

Durch die Untersuchungen Dunbars[12] wurde an einer kleinen Zahl amerikanischer Heufieberpatienten festgestellt, daß sie durch Lösungen des Roggenpollengiftes nicht gereizt wurden, aber hochempfindlich waren für das Polleneiweiß von Solidago und Ambrosia, die als Erreger des amerikanischen Herbstkatarrhs bereits genannt wurden. Diese Erfahrungen sind später an einem größeren Patientenmerkmale von amerikanischen Spezialisten bestätigt worden. Sie zeigten, daß die am Frühsommerkatarrh leidenden Patienten für das Gramineengift, die am Herbstkatarrh leidenden nur für das Gift von Solidago und Ambrosia empfindlich sind.

Allerdings scheint es kaum möglich, zwischen den Gramineengiften und den Kompositengiften eine absolut strenge Scheidung auf-

zustellen, da auch in Europa sich hochempfindliche Patienten gefunden haben, die durch beide Gifte gereizt werden. Demnach ist die Frage zum mindesten diskutabel, ob die vorliegenden Differenzen prinzipieller oder nur gradueller Natur sind (vgl. S. 1485).

Die vorstehend beschriebene, klinische Wirkung des Pollengiftes entspricht vollständig den durch die Pollen selber ausgelösten Erscheinungen, sowie den Symptomen der natürlichen Krankheit. Demnach ist das Dunbarsche Polleneiweiß als der Erreger des Heufiebers anzusehen.

Eine nähere Untersuchung vom chemischen Standpunkte hat das Roggenpollengift durch Kammann gemeinsam mit mir erfahren. Er stellte fest, daß das Gift thermostabil ist, da bei einstündiger Erhitzung auf 60° bis 70° die Giftwirkung unverändert bleibt; bei Temperaturen zwischen 80° und 90° verliert das Gift $^1/_4$, beim Kochen etwa $^3/_4$ seiner ursprünglichen Wirksamkeit. Selbst nach einstündigem Erhitzen der Giftlösung im Einschmelzrohr auf 120° war noch eine geringe Wirksamkeit übrig geblieben, erst bei 150° wurde sie vollkommen zerstört.

Auch in Lösungen, denen 2,5 Proz. Schwefelsäure zugesetzt wurde, trat in 5 Stunden keine nachweisbare Veränderung des Giftes ein. Bei entsprechender Behandlung mit 2,5-proz. Kalilauge verlor es etwa $^3/_4$ seiner Wirksamkeit.

Durch Trypsin, wie durch Pepsinsalzsäurebehandlung wurde das Gift zum großen Teil zerstört. Jedoch blieb ein Bruchteil der ursprünglichen Wirksamkeit selbst nach mehrtägiger Verdauung erhalten.

Auf die Frage nach der Wirkungsart des Pollengiftes wird in einem späteren Abschnitte eingegangen werden, da hierfür die Frage nach der Wirkung der Immunkörper auf das Polleneiweiß wesentlich ist.

Die Heufiebertherapie.

Für diese Erkrankung ist die Kenntnis der Aetiologie von besonderer Bedeutung gewesen, denn ehe man hierüber klare Anschauungen besaß, konnten die therapeutischen Bestrebungen sich nur auf rein symptomatischen Bahnen bewegen. Es ist leider unzweifelhaft, daß mancher Heufieberpatient durch seine Krankheit zum schweren Mißbrauch von Narcoticis, speziell von Kokain geführt worden ist. In der Tat haben sich von allen gegen das Heufieber empfohlenen Mitteln wohl noch am ehesten die rein mechanisch wirkende Ausspülung und die Kokainanwendung als einigermaßen brauchbar erwiesen. Das vielfach angepriesene Adrenalin hat ebenfalls vorwiegend symptomatische Wirkung, indem es die Gefäße verengt und die Sekretion beschränkt. Hierdurch wird die Auflösung der Pollen und damit das Freiwerden des Giftes nur verzögert, ohne daß in der Regel die Anfälle völlig kupiert würden.

Durch die Feststellung der ätiologischen Bedeutung der Pollenkörner war man in die Lage versetzt, mit einer mehr oder weniger großen Sicherheit diese Luftbestandteile von den dafür empfindlichen Schleimhäuten fern zu halten. Die prophylaktische Bekämpfung des Heufiebers kann demnach zunächst dadurch erfolgen, daß man zur kritischen Zeit diejenigen Gegenden vermeidet, deren Luft pollenhaltig ist. Frei von Pollen ist die Luft auf hoher See sowie auf Bergen oberhalb der Vegetationsgrenze. Verhältnismäßig arm an Blüten-

staub und daher als Kurorte für Heufieberkranke empfohlen sind vor allem gewisse Inseln, Küstenorte und Gebirgsgegenden. Auf dem Kontinent kommen hauptsächlich in Betracht: Helgoland und Abbazia; in Großbritannien: die Lundy Inseln, Kap Lizard, sowie einige Inseln an der Westküste von Schottland; in den Vereinigten Staaten: Fire Island, Long Beach Island und die White Mountains, Green Mountains, Catskill und Adirondack Mountains.

Speziell die Insel Helgoland hat als relativ heufieberfreier Ort einen gewissen Ruf gewonnen. Von den alljährlich sich hier treffenden Patienten ist vor einigen Jahren der „Heufieberbund von Helgoland" gegründet worden. Dieser Verein hat sich, ähnlich wie eine entsprechende amerikanische Vereinigung „United States Hay Fever Association in New York", um die Erforschung der Krankheit große Verdienste erworben. Besonders auf statistischem Gebiet und durch die große Zahl von Einzelbeobachtungen ist von diesen Vereinen wertvolles Material gesammelt worden.

Aber auch bei dem Aufenthalt in Orten mit normalem Getreide- und Grasbestand kann man sich fast heufieberfrei halten, wenn man berücksichtigt, daß je nach der geographischen Breite große Differenzen in dem Beginn der Gräserblüte bestehen. Mit Bezug hierauf sei speziell auf die Veröffentlichungen des Heufieberbundes [20] (Bärwald), sowie von Wolff-Eisner [51] verwiesen.

Selbst während der Gräserblüte kann die Pollenprophylaxe dadurch geschehen, daß die pollenhaltige Luft in geeigneter Weise filtriert wird. Die Augen werden zu diesem Zwecke durch Schutzbrillen, welche den Automobilbrillen ähnlich konstruiert sind, die Nase durch das Einführen geeigneter Wattefilter in die Nasenlöcher geschützt. Derartige Apparate sind von Mohr, Schultz, Wolff-Eisner*) angegeben worden. Für weniger empfindliche Patienten dürfte das Bestreichen der Naseneingänge mit einer indifferenten Salbe nach Ebstein [15] teilweisen Schutz gewähren, denn zweifellos wird ein größerer Teil der Pollen bei der Atmung bereits in den vordersten Teilen der Nase abgelagert. Verworn empfiehlt nach eigenen Erfahrungen die Einfettung mit Bormelin und die Einführung einer Watteflocke in die Nase.

Heufieberserum.

Den oben beschriebenen ätiologischen Untersuchungen Dunbars und seiner Mitarbeiter lag der Gedanke an eine spezifische Behandlung des Heufiebers zugrunde. Alsbald nach der Feststellung, daß gewisse Pflanzenpollen den Erreger des Heufiebers repräsentieren, wurde mit der Immunisierung von Kaninchen, Ziegen und Pferden begonnen. Dabei zeigte es sich, daß die zur Verwendung kommenden Tiere eine weit geringere Empfänglichkeit für das Pollengift besaßen als der Heufieberpatient, und daß wieder innerhalb jeder Tierart große individuelle Unterschiede in der Empfänglichkeit vorkamen. So reagierte nur ein kleiner Bruchteil der von uns geprüften Pferde auf die subkutane Einspritzung des Extraktes von 0,5 bis 1,0 g Roggenpollen und auch unter diesen reagierenden Pferden wurden weitgehende Differenzen beobachtet. Einige zeigten nur eine über den ganzen Körper verbreitete Urticaria sowie Schwellungen von 10—20 cm Durchmesser

*) Diese Apparate sind zu beziehen durch L. & H. Löwenstein, Berlin, Ziegelstr.

am Ort der Einspritzung (Hals). Bei anderen traten enorme Schwellungen von fast $^1/_2$ bis $^3/_4$ Meter Durchmesser mit hohem Fieber und schweren Allgemeinerscheinungen auf. Tödliche Vergiftungen aber sind bei Erstinjektionen nicht vorgekommen. Eine lokale Giftempfindlichkeit der Schleimhäute konnte bei diesen Tieren vom Verfasser niemals, dagegen von Gildemeister in einigen Fällen festgestellt werden. Unter 9 auf die subkutane Giftinjektion reagierenden Pferden zeigten nur 3 nach der Instillation von 5 Tropfen einer einprozentigen Roggenpollengiftlösung in die Bindehaut deutliche Gefäßinjektion der Schleimhaut.

Zur Immunisierung erwiesen sich nur von vornherein giftempfindliche Tiere als geeignet. Pferde, die auf 0,5 g Pollen deutlich reagierten, wurden in Abständen von einigen Tagen wiederholt mit steigenden Mengen von Pollenextrakt oder Polleneiweiß, in der Regel subkutan injiziert, wobei ihr Gesundheitszustand durch tierärztliche Ueberwachung und regelmäßige Wägungen kontrolliert wurde. Die Immunisierung hatte in der Regel nach 3—4 Monaten ihren Höhepunkt erreicht, der dann durch gelegentliche Reinjektionen Monate bis Jahre lang auf der Höhe gehalten werden konnte. Im Verlauf dieser Behandlung erwarben die Tiere eine beträchtliche Toleranz gegen das Gift, denn sie vertrugen nunmehr anstandslos die Einspritzung des 20—30-fachen derjenigen Dosis, auf welche sie anfangs mit schweren Krankheitserscheinungen reagiert hatten.

Das Serum von Tieren, welche derart immunisiert waren, zeigte im Versuch an Heufieberpatienten eine deutliche Heilwirkung auf die durch Pollen oder Pollengift ausgelösten Reizerscheinungen. Eine genauere Prüfung der Wirksamkeit des Serums war durch die von Dunbar und Verfasser ausgearbeitete Methode gegeben. Bei diesem Verfahren wird die Neutralisationswirkung des Serums auf Giftlösungen von bestimmtem Gehalt in vitro bestimmt, wobei als Indikator das Auge des Heufieberpatienten dient. Während nämlich die Giftlösungen durch Zusatz von Normalseris der verschiedensten Tiere in ihrer Wirkung auf das Auge des Heufieberpatienten unbeeinflußt bleiben, wurde noch ein Vielfaches der Dosis minima efficax durch Zusatz des Immunserums vollkommen entgiftet.

Die Verwendung der Ophthalmoreaktion ist für das Studium des Pollengiftes und des Pollenserums von grundlegender Bedeutung gewesen. Die Reaktion ist an mehr als 100 Heufieberpatienten, an einigen bereits sehr viele Male hintereinander, mit stets gleichbleibendem Erfolge ausgeführt worden.

Zur Ausführung des Versuches wird in den einen Bindehautsack eines Heufieberpatienten eine Mischung gleicher Teile der Roggenpollengiftlösung 1:20000 und Normalserums, in den anderen Bindehautsack eine Mischung von gleichen Teilen derselben Giftlösung und einer Verdünnung des Immunserums gebracht. Während am ersteren Auge die vorstehend beschriebenen Erscheinungen des Heufieberanfalls sich entwickeln, bleibt das andere Auge dauernd reizfrei. Nach dieser Methode ist es möglich, unter Verwendung verschiedener Serumverdünnungen die Wirkungsart eines solchen Immunserums mit etwa 10 Proz. Genauigkeit auszuwerten.

Wie zuverlässig dieses Titrationsverfahren arbeitet, ergibt sich aus folgender, wiederholt gemachter Beobachtung. Die gleichzeitige Prüfung solcher Gift-Serumgemische an zwei Heufieberpatienten

führte zu übereinstimmenden Ergebnissen, obwohl die eine Versuchsperson 20mal so stark giftempfindlich war, wie die andere. Nur ausnahmsweise riefen solche Gemische, die für den mäßig empfindlichen Patienten gerade neutral waren, bei dem hochempfindlichen noch leichte subjektive Reizungen ohne objektiven Befund, also eine sogenannte „Grenzreaktion“ hervor.

In der fabrikmäßigen Gewinnung des Heufieberserums*) werden nur diejenigen Sera, welche in der beschriebenen Versuchsanordnung in 30—40-facher Verdünnung wirksam sind, verwandt. In der Regel gelingt es, bei geeigneter Immunisierung die Pferde in einigen Monaten auf diese Höhe zu bringen, und auch lange Zeit auf ihr zu erhalten. Nur ausnahmsweise sind jedoch höhere Immunitätswerte (60—70-fach wirksame Sera) gewonnen worden. Eine weitere Steigerung der Immunität der Pferde ist meines Wissens nicht möglich gewesen.

In entsprechender Weise werden Immunsera gegen die Erreger des amerikanischen Herbstkatarrhs (Ambrosia- und Solidagopollen) hergestellt. Die Titrierung solcher Sera erfolgt nach derselben Methode an Patienten, welche für dieses Gift empfindlich sind. Durch gleichzeitige oder sukzessive Behandlung der Pferde mit verschiedenen Pollenarten lassen sich polyvalente Sera gewinnen. Dieses Verfahren, das schon vor Jahren von Dunbar ausgeübt wurde, ist kürzlich von Billard & Maltet[4] aufs neue angegeben und besonders empfohlen worden. Sie schlugen vor, zur Immunisierung gleichzeitig allerhand andere Pollen und sogar Lycopodiumsporen zu verwenden.

Die zuvor beschriebene Methode der Wertbestimmung des Heufieberserums hat sich in mehrjähriger Praxis ausgezeichnet bewährt. Der nahe liegende Einwand, daß bei häufig wiederholter Einträufelung des Giftes oder der Gift-Serumgemische die Conjunctival-Schleimhaut eine lokale Immunität oder möglicherweise eine lokale Ueberempfindlichkeit erwerben könnte, hat sich an den zahlreichen, zu unserer Verfügung stehenden Heufieberpatienten nicht bestätigt. Insbesondere ist beim Verfasser, der im Verlaufe einiger Jahre viele Tausende solcher Selbstversuche gemacht hat, die minimale wirksame Giftdosis nicht wesentlich in die Höhe gegangen.

Immerhin hat die Methode den großen Nachteil, daß zu derartigen Versuchen geeignete Personen nicht leicht zu finden sind. Daher wurde schon längst nach einer gleich sicheren Auswertungsmethode gesucht, die ohne Verwendung von Versuchspersonen ausführbar wäre. Wir hofften zuerst mit der Präzipitinreaktion dies Ziel zu erreichen. Bekanntlich ist die Reaktion zur Differenzierung pflanzlicher Eiweiße (Mehle usw.) bereits von Kowarski[25], Bertarelli[2], Relander[40], Gasis[17], Wilenko[49] herangezogen worden. Magnus & Friedenthal[30] gaben an, auch mit Pollenextrakten spezifische Präzipitation erzielt zu haben. Demgegenüber hat Dunbar in zahlreichen, seit 1903 ausgeführten Versuchen eine spezifische Präzipitationsreaktion zwischen Pollenextrakten oder Polleneiweißlösungen und Immunseris fast nie feststellen können. Zur Erklärung dieser Differenz nahmen Magnus & Friedenthal[31] an, daß Dunbar nur infolge Verwendung alten, getrockneten Pollenmaterials die Reaktion

*) Das Serum wird unter dem Namen „Pollantin“ von der Firma Schimmel & Co., Miltitz b. Leipzig hergestellt.

nicht erhalten habe. Jedoch hat Dunbar[13, 14] auch mit frischen Pollen und Heufieberserum keine spezifische Fällung erhalten können.

An dieser Stelle sei der sehr interessanten Feststellung Dunbars[13] gedacht, daß sowohl bei Pflanzen wie bei Tieren die Geschlechtszellen eine biologische Sonderstellung einnehmen. Er fand, daß durch Impfung von Kaninchen mit Extrakten aus Roggenfrüchten oder aus Roggenblättern spezifisch präzipitierende Sera gewonnen werden können, dagegen war es ihm unmöglich, spezifisch Pollen-präzipitierende Sera zu erhalten. Die Verhältnisse werden durch nachstehende Tabelle veranschaulicht.

Art der Extrakte	Art des Immunserums			Normales Kaninchen-serum
	Roggen-Pollen-serum	Roggen-Frucht-serum	Roggen-Blatt-serum	
Pollen von Roggen	0	0	0	0
Frucht von Roggen	0	+++	+	0
Blätter von Roggen	0	+	+++	0

Aehnliche Verhältnisse beobachtete er auch bei Fischen mit Sperma, Rogen und Muskelfleisch. Jedoch gelang es ihm hier auch ein spezifisch Sperma-präzipitierendes Serum zu gewinnen, das aber ebenfalls in seiner Wirksamkeit hinter dem Roggenserum sowie dem Muskelfleischserum stark zurückblieb. Hiernach dürfte es sich wahrscheinlich um eine biologische Sonderstellung der Eiweißkörper der Geschlechtszellen handeln, entsprechend den von Uhlenhuth für das Eiweiß der Kristallinse festgestellten Verhältnissen.

Bei der Fortführung seiner Versuche mit den Seris von Heufieberpatienten hat endlich Dunbar im Sommer 1910 bei 5 solchen Personen während der Heufieberzeit eine schwache, aber deutliche präzipitierende Wirkung ihres Blutserums auf Gramineenpolleneiweiß festgestellt, die aber bis zum Winter wieder verschwunden war. Kontrollversuche an einer größeren Zahl von Normalpersonen hatten ein durchweg negatives Ergebnis. Demnach darf es als erwiesen gelten, daß diese Reaktion nur ausnahmsweise mit hinreichender Deutlichkeit in die Erscheinung tritt. Als Maßstab für die Bemessung des Serums kommt sie nicht in Betracht.

Günstiger liegen die Verhältnisse bei der Komplementbindung. Hier hat sich, in Bestätigung der zuvor erwähnten Präzipitationsversuche, eine ähnliche weitgehende Spezifizität der gegen Roggnblätter und Roggenfrüchte gewonnenen Sera ergeben. Gleichzeitig gelang es aber, mit dieser Methode auch den spezifischen Charakter des Roggenpollenserums gegenüber dem Pollenextrakt festzustellen. Durch längere Behandlung von Pferden, sowie Kaninchen gewann Dunbar Sera, welche mit dem Pollengift noch in einer Verdünnung von 1:50000 Komplementbindung zeigten. Er verfuhr dabei so, daß je 1 ccm fallender Konzentrationen des Pollenextraktes mit 0,1 ccm des homologen Immunserums und der erforderlichen Komplementmenge gemischt, 1 Stunde auf 37° gehalten wurde. Dann erfolgte der Zusatz des hämolytischen Systems und 1-stündige Bebrütung bei 37°. Die Proben wurden darauf über Nacht im Eisschrank sedimentiert und das Ergebnis abgelesen. Die Kontrollen wurden in üblicher Weise angestellt.

Unter Benützung dieser Methode gelang es Dunbar, spezifische Komplementbindung auch bei den verschiedensten Pollenarten gegenüber ihren homologen Seris nachzuweisen und so aufs schärfste die Pollen der Gramineen von denjenigen der Ambrosia, der Solidago usw. zu trennen.

Falls sich herausstellen sollte, daß die komplementbindenden Antikörper des Heufieberserums mit den Schutzstoffen identisch sind, so könnte man daran denken, diese Methode zur Titrierung zu verwenden. Immerhin ist dies nach den Erfahrungen mit anderen Seris, insbesondere dem Choleraserum, nicht gerade wahrscheinlich. Auf die theoretischen Schlußfolgerungen, die aus der Komplementbindung durch Pollenextrakt und Pollenserum zu ziehen sind, kommen wir noch zurück.

In dem Serum der vorher erwähnten 5 Heufieberpatienten beobachtete Dunbar zur Zeit der Gräserblüte typische Komplementbindung mit Polleneiweiß, während die untersuchten Normalmenschen-Sera keine Reaktion zeigten. Wie bei den Präzipitinen, so konnte er auch hier das Verschwinden der spezifischen Antikörper im Winter feststellen.

Die Wirkungsweise des Immunserums auf das Pollengift ist eingehend von Dunbar [16, 11, 12], Verfasser [37] und Kammann [23] untersucht worden. Zunächst wurde festgestellt, daß die spezifische Wirkung des Serums an das Euglobulin gebunden ist, während die Albumin- und Pseudoglobulin-Fraktionen unwirksam sind.

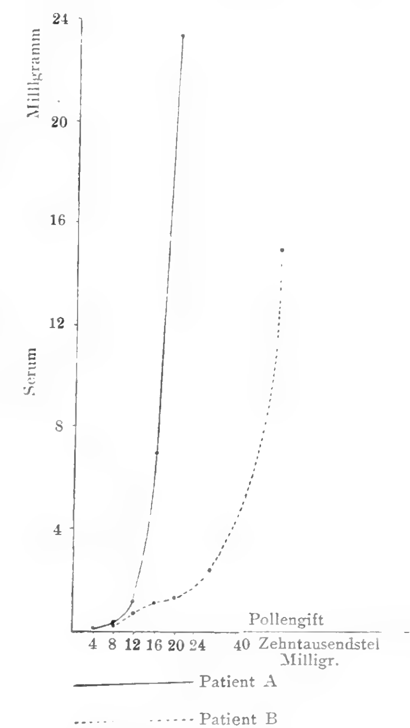


Fig. 2. Neutralisationskurven von Pollengift und Immunserum.

Ferner wurde die Frage untersucht, ob aus einem neutralen Gift-Serumgemisch das Gift durch Erhitzen in Freiheit gesetzt werden könnte. Eine derartige Versuchsanordnung war dadurch ermöglicht, daß das Serum für sich in fünffacher Verdünnung mit Kochsalzlösung durch halbstündiges Erhitzen auf 60° unwirksam wurde; während das Gift allein bei dieser Behandlung nicht merklich verändert wird. Es wurde daher eine Roggenpollengift-Lösung 1 : 10000, die also doppelt so konzentriert war, wie die gewöhnlich verwendete Giftlösung, durch Immunserum neutralisiert und nach viertelstündiger Bebrütung bei 37° ½ Stunde hindurch auf 75° erhitzt. Das Gemisch zeigte danach eine deutliche Wirkung auf das Auge eines Heufieberpatienten, jedoch erwies es sich weniger giftig, als die entsprechende, ohne Immunserum erhitzte Giftlösung, die zur Kontrolle in das andere Auge gebracht wurde.

Auf das Vorkommen ähnlicher Verhältnisse beim Schlangengift haben bereits Martin & Cherry[33] hingewiesen. Im Gegensatz zu Calmette[8], der neutrale Gemische von Schlangengift und seinem Antiserum durch Erhitzen auf 68° wieder giftig machen konnte, zeigten sie, daß, wenn solche Gemische vor der Erhitzung $^1/_2$ Stunde auf Zimmertemperatur gehalten wurden, sie beim Erhitzen nicht wieder giftig wurden. Es dürfte sich in beiden Fällen vielleicht um einen partiellen Abbau des Giftes handeln (vgl. S. 1491).

Von besonderem Interesse für die Frage der Wirkungsart des Heufieberserums sind ferner vergleichende Versuche, in denen die zur Neutralisierung steigender Giftmultipla erforderlichen Serummengen bestimmt wurden. Die Versuche wurden zuerst an Dunbar und Verfasser[37], die beide pollenempfindlich sind, ausgeführt. Ihr Ergebnis zeigen nachstehende Tabellen sowie die Kurve (Fig. 2 auf S. 1485).

Patient A — Dosis minima efficax: 0,00005 mg Roggenpolleneiweiß.

Roggenpollen-eiweißmenge	Serummenge, welche diese Giftmenge		Bemerkungen
	überneutralisiert	nicht neutralisiert	
0,0004 mg	0,04 mg	—	
0,0008 „	0,4 „	0,2 mg*	* Grenzreaktion
0,0012 „	1,33 „	0,5 „	
0,0016 „	10,0 „	4,0 „	
0,0020 „	30,0 „	20,0 „*	* Grenzreaktion

Patient B — Dosis minima efficax: 0,0008 mg Roggenpolleneiweiß.

Roggenpollen-eiweißmenge	Serummenge, welche diese Giftmenge		Bemerkungen
	überneutralisiert	nicht neutralisiert	
0,0008 mg	0,2 mg	—	
0,0012 „	0,8 „	0,57 mg	
0,0016 „	1,2 „	1,0 „	
0,0020 „	1,4 „	1,2 „*	* Grenzreaktion
0,0027 „	2,67 „	2,0 „	
0,0040 „	20,0 „	10,0 „	

Wie aus vorstehenden Tabellen und Kurven ersichtlich ist, war bei der einen Versuchsperson die Giftempfindlichkeit etwa 20mal so groß wie bei der anderen. Trotzdem stimmten bei niederen Konzentrationen die an uns beiden gefundenen Neutralisationswerte annähernd überein. An beiden Kurven sieht man, daß bei steigender Giftdosis die erforderliche Serummenge nicht in konstantem Verhältnis, sondern unverhältnismäßig rascher ansteigt und sich asymptotisch dem Wert ∞ des Serums zu nähern scheint. Es ist demnach eine vollständige Absättigung des Giftes in diesem Versuche bei Verwendung stärkerer Giftkonzentrationen nicht möglich gewesen. Dem entspricht auch der Umstand, daß für den giftempfindlicheren Patienten die Kurve bedeutend rascher ansteigt, als für den weniger empfindlichen.

Im Widerspruch hiermit stehen die Versuchsergebnisse, welche später Kammann[23] mit Ambrosia-Pollengift erhalten hat. (Vgl. nachstehende Tabelle.)

Dosis minima efficax: 0,008 mg Ambrosiapolleneiweiß.

Ambrosiapollen-eiweißmenge	Serummenge	Bemerkungen
0,02 mg	0,2	neutral
0,4 „	4,0	ganz geringer Reiz
0,8 „	8,0	neutral

Nach diesen allerdings nicht sehr zahlreichen Versuchen KAMMANN würde die Neutralisierung des Ambrosiagiftes durch sein spezifisches Serum dem Gesetz der konstanten Proportion zu folgen scheinen.

Als Erklärung für den Unterschied zwischen seinen Ergebnissen und den zuvor besprochenen Resultaten von DUNBAR und mir nimmt KAMMANN an, daß bei stark verdünnten Lösungen die Neutralisation nicht in der von uns verwendeten Zeit von 15 Minuten bei 37° vollendet sein dürfte. Indessen muß zunächst sein auf die Verdünnung bezüglicher Einwand für den Patienten A zurückgewiesen werden, bei dem 5 Giftstufen vom 8-fachen bis 40-fachen der minimal wirksamen Dosis untersucht wurden, während KAMMANN 3 Giftstufen, nämlich die $2^1/_2$-fache, 50-fache und 100-fache Menge, geprüft hat. Was die zur Neutralisierung verwandte Zeit betrifft, so ist nach meinen Erfahrungen ein Gemisch, das nach $^1/_4$ Stunde noch nicht neutral war, auch nach 1 Stunde nicht neutral geworden. Bei einer kürzlich ausgeführten Nachprüfung der einschlägigen Verhältnisse habe ich an mir selbst die Richtigkeit der ursprünglichen Versuchsergebnisse bestätigt.

Die Erklärung dieser Sättigungskurve bereitete zunächst Schwierigkeiten, da sie von dem bei echten Toxinen und ihren Antitoxinen regelmäßig beobachteten Gesetz der konstanten Proportion so auffallend abwich. Es war seinerzeit von mir versucht worden, die bei der Neutralisierung des Pollengiftes beobachteten Verhältnisse unter Beibehaltung der Toxin-Antitoxin-Hypothese durch eine geringe Avidität der reagierenden Körper zu erklären. Ich nahm an, daß die Haptine des Pferdeserums eine geringere Giftaffinität besäßen als die Rezeptoren des Heufieberpatienten, und daß in einem Gift-Serumgemisch immer ein Teil des Giftes dissoziiert bliebe. Es ist jedoch im Lichte neuerer Auffassungen eine ungezwungenere Erklärung für die spezifische Wirkung des Heufieberserums auf das Gift möglich. Hierauf werden wir weiter unten zurückkommen.

Aus dem Verlaufe der Neutralisierungskurven haben bereits 1905 WEICHARDT und WOLFF-EISNER den Schluß gezogen, daß das Heufiebergift kein echtes Toxin, sondern ein Endotoxin — das Heufieberserum kein Antitoxin, sondern ein cytolytischer Ambozeptor wäre. Bei dem Zusammentreffen von Pollen und spezifischem Serum müßte nach dieser Auffassung bei der Anwesenheit von Komplement eine beschleunigte Auflösung der Pollen mit rapidem Freiwerden von Pollengift eintreten. Die Folge würde sein, daß in solchen Fällen die Anwendung des Serums nicht den Heufieberanfall linderte, sondern vielmehr mit größerer Heftigkeit zum Ausbruch kommen ließe. Nur bei dem Mangel an passendem Komplement war es nach dieser Hypothese erklärlich, wie der Ambozeptor die Pollen durch Bindung vor der Auflösung durch die Reaktionskörper des Heufieberpatienten

bewahren konnte. Jedoch liegen bisher keine Anhaltspunkte dafür vor, daß Ambozeptoren des Pferdeserums im Menschen kein passendes Komplement fänden.

Um eine Cytolyse der Pollenkörner, wie sie ursprünglich von Weichardt angenommen wurde, kann es sich wohl kaum handeln. Denn, wie von uns wiederholt festgestellt wurde, lösen sich frische Gramineenpollen unter dem Mikroskop ebenso rasch in frischem aktivem, wie in inaktiviertem Heufieberserum, wie auch im normalen Serum des Menschen und verschiedener Tierarten, sowie in allen möglichen anderen Körperflüssigkeiten.

Später hat Weichardt diese Auffassung modifiziert und den Begriff der Cytolyse auf das Polleneiweiß ausgedehnt. Hiernach sollte aus dem primär ungiftigen Polleneiweiß das Gift erst unter der Einwirkung von Ambozeptor und Komplement entstehen. Diese Ansicht, wonach das Heufieber der Anaphylaxie nahe stehen würde, bedarf einer etwas eingehenderen Betrachtung. Tatsächlich ist das Polleneiweiß nur für gewisse Personen giftig. Es müßte, wenn die anaphylaktische Auffassung stimmt, gerade für diejenigen Menschen giftig sein, welche die abbauenden Antistoffe in ihrem Körper (Plasma oder Zellen) besitzen.

Nachdem durch die jüngsten Untersuchungen Dunbars nachgewiesen worden ist, daß, wenigstens zur Heufieberzeit, bei Pollenempfindlichen Personen Antikörper im Blute kreisen, während sie bei Normalpersonen nicht gefunden werden, gewinnt diese Auffassung des Heufiebers als eines anaphylaktischen Prozesses an Wahrscheinlichkeit. Hiernach würde das Polleneiweiß also primär ungiftig sein; bei überempfindlichen Personen wären spezifische abbauende Immunkörper vorhanden, welche durch Andauung aus diesen ungiftigen Körpern giftige Produkte bildeten; bei Normalpersonen dagegen käme es gar nicht zur Bildung dieses Giftes, weil es an den entsprechenden Immunkörpern fehlte. Die das Polleneiweiß abbauenden Körper sollen nach der Auffassung von Weichardt & Schittenhelm in den Epithelzellen des Respirationstraktus vorhanden sein, weshalb sie von einer cellulären, epithelialen Anaphylaxie als Grundlage der Heufieberdisposition sprechen. In diesem Sinne wäre vielleicht der oben beschriebene Versuch zu verwerten, wo nach der subkutanen Injektion des Pollenextraktes bei einem Heufieberpatienten die typischen Symptome von seiten des Respirationsapparates eintraten, während ein normaler Mensch keine entsprechenden Erscheinungen zeigte.

So hat Freeman[18a] beim Versuch der aktiven Immunisierung von Heufieberpatienten gegen Gräserpollen wiederholt nach subkutaner Injektion von Pollenextrakten das Auftreten typischer Heufieberanfälle beobachtet*).

Die Betrachtung des Heufiebers als eines anaphylaktischen Zustandes würde auch für die Entstehung der Heufieberdisposition eine einigermaßen befriedigende Erklärung bieten, während die älteren

*) Aehnlich könnte man auch die interessante Beobachtung von Benjamin & Witzinger deuten, wo bei einem pollenempfindlichen und mit Pferdeserum vorbehandelten Menschen die Reinjektion von Pferdeserum außerhalb der Heufieberzeit alle Erscheinungen des Heufieberanfalls auslöste. Die Beobachtung harrt allerdings noch der Bestätigung, würde aber eventuell sehr im Sinne der obigen Hypothese sprechen.

Hypothesen (neuropathische Veranlagung, gichtische Diathese, nasale Anomalien usw.) sich schon seit langem als unzulänglich erwiesen hatten.

Ueber die Entstehung dieser Ueberempfindlichkeit kann man sich nach Wolff-Eisner[51] folgende Vorstellung machen. Vorher nicht disponierte Personen könnten durch einen zufälligen Kontakt mit ungewöhnlich großen Pollenmengen, z. B. als Kinder durch Spielen im blühenden Grase sensibilisiert werden. In der Tat wird von manchen Patienten die Krankheit auf eine derartige Gelegenheitsursache zurückgeführt. Im folgenden Jahre kommt dann das Heufieber bei den nunmehr überempfindlichen Personen in typischer Weise zum Ausbruch. Im Sinne dieser Auffassung verwertbar wären die Fälle von Kammann und Wolff-Eisner, die beide im Verlaufe ihrer Heufieberuntersuchungen gegen Ambrosia-, bzw. Roggenpollen überempfindlich geworden sind. Gegen dieselbe scheint aber ein von Dunbar beobachteter Fall zu sprechen, wo eine mit der Gewinnung von Ambrosiapollen beschäftigte Dame bereits am zweiten Tage an typischen Heufieberanfällen erkrankte, obwohl sie nie in Amerika gewesen war und daher kaum gegen diese Pollen hatte sensibilisiert werden können. Diese Beobachtung wäre im Sinne der obigen Hypothese nur zu erklären, wenn man die etwas gezwungene Annahme machen wollte, daß eine solche Sensibilisierung auch durch die Pollen einheimischer Kompositen, wie von Chrysanthemum, erfolgen könnte.

Daß es möglich ist, Tiere gegen Pflanzenextrakte künstlich anaphylaktisch zu machen, zeigten Karasawa[24], sowie Wendelstadt & Fellmer[48], welche diese Methode zur Differenzierung von Mehlen, Fruchtauszügen usw., verwendeten. Aehnliche Versuche sind von Dunbar[14] mit den für das Heufieber in Betracht kommenden Pollen ausgeführt worden. Er konnte durch Injektion von Roggenpolleneiweiß Meerschweinchen gegen die nachfolgende intravenöse Injektion des gleichen Eiweißes sensibilisieren. In etwa zwei Dritteln der Fälle kam es zu typischem Anaphylaxietod der so behandelten Tiere.

Auch die passive Uebertragung der Anaphylaxie scheint ihm beim Tier gelungen zu sein. Ein normales Meerschweinchen erhielt zunächst das Serum eines mit Pollen vorbehandelten Meerschweinchens, und 24 Stunden später das homologe Polleneiweiß injiziert. Es reagierte mit deutlichen Krämpfen, erholte sich jedoch wieder.

Hierzu ist zu bemerken, daß ich auch normale Meerschweinchen mit relativ großen Mengen des reinen Roggenpollenproteins akut unter dem Bilde der Anaphylaxie zu töten vermochte. Sofort nach der intravenösen Injektion des Extraktes von $^1/_4$—$^1/_2$ g Pollen traten Schrei- und Springkrämpfe auf, die Tiere zeigten hochgradige Orthopnoe, fielen auf die Seite und starben in etwa 4—5 Minuten. Bei der Sektion zeigte sich starke Lungenblähung, das Herz schlug noch einige Minuten nach dem Tode, die Blutgerinnung war verzögert. Bei Verwendung geringerer Mengen des Extraktes wurden leichtere krampfartige Erscheinungen beobachtet, von denen sich die Tiere jedoch erholten. Bekanntlich liegen auch bei dem Pferdeserum die Verhältnisse ähnlich, indem größere Mengen davon sogar nicht sensibilisierte Meerschweinchen unter den Erscheinungen der Anaphylaxie töten. Ferner sei auf die sehr interessanten Untersuchungen von Neufeld[9a] und Dold[45a] hingewiesen, welche auch

aus Bakterien mittels physiologischer Kochsalzlösung und anderer indifferenter Extraktionsflüssigkeiten entsprechend wirksame Gifte gewinnen konnten. Zur Erklärung der vorliegenden Verhältnisse könnte man annehmen, daß auch im unvorbehandelten Tiere Reaktionskörper, welche das Polleneiweiß zu einem anaphylaktischen Gift abbauen, vorhanden sind, wenngleich nur in geringerer Menge. Mit dieser Annahme stimmt auch die Beobachtung Dunbars überein, daß man aus dem Polleneiweiß nach der von Friedberger angegebenen Methode das anaphylaktische Gift in vitro sowohl durch Heufieberpatientenserum, wie auch durch die Sera normaler Menschen, Pferde, Kaninchen und Meerschweinchen herstellen kann.

Auf Grund der vorliegenden Versuche scheint es demnach kaum möglich, eine sichere Entscheidung für oder gegen die anaphylaktische Hypothese des Heufiebers zu treffen. Gegen diese Annahme scheint der Umstand zu sprechen, daß es bisher nicht gelungen ist, Normalmenschen durch Behandlung mit Pferdeimmunserum oder mit dem Serum von Heufieberpatienten für das Polleneiweiß empfindlich zu machen. Indessen muß daran erinnert werden, daß auch die Tuberkulin-Ueberempfindlichkeit noch nicht mit absoluter Sicherheit von einem Menschen auf den anderen passiv übertragen werden konnte.

Als einen weiteren Grund gegen die Auffassung der Heufieberdisposition als eines anaphylaktischen Zustandes betrachtet Dunbar den Umstand, daß man beim Heufieberpatienten, wie auch bei den künstlich gegen Pollen immunisierten Tieren, bisher keine im Sinne der Antianaphylaxie zu deutenden Beobachtungen gemacht hat. Selbst nach sehr starken natürlichen oder künstlich erzeugten Anfällen ist eine plötzliche, rasch vorübergehende Herabsetzung der Empfindlichkeit gegen Polleneiweiß nicht festgestellt worden. Jedoch besitzen wir noch zu wenig sichere Kenntnisse über das Zustandekommen der Antianaphylaxie beim Menschen, so daß dieser allerdings schwerwiegende Einwand zunächst diskutabel ist.

Nach Dunbars Ansicht ist die Heufieberdisposition aus den angeführten Gründen nicht durch die anaphylaktische Hypothese zufriedenstellend zu erklären. Da aber im Serum der Heufieberpatienten Antikörper gegen Polleneiweiß nachgewiesen sind, also eine parenterale Aufnahme von Pollensubstanzen im Körper des Heufieberpatienten stattfindet, während sie beim Normalmenschen nicht gefunden werden, so nimmt er zur vorläufigen Erklärung der Disposition eine abnorme Durchlässigkeit der Schleimhäute des Heufieberpatienten für das Pollengift an. Ein solcher Zustand könnte sich nach seiner Annahme an Schädigungen des vasomotorischen Apparates anschließen, wie sie nach Influenza und manchen anderen Krankheiten zurückbleiben sollen, die erfahrungsgemäß der Entwickelung der Heufieberdisposition gelegentlich vorausgehen.

Wie aus vorstehenden Angaben ersichtlich ist, kann man die Frage nach der Natur der Heufieberdisposition zurzeit noch nicht als entschieden betrachten. Immerhin dürfte die anaphylaktische Hypothese im allgemeinen am meisten befriedigen. Schwierigkeiten bereitet bei ihr freilich die Frage, wie sich die Schutzwirkung des Heufieber-Immunserums erklärt. Auf antitoxischer Grundlage beruht sie nach den heutigen Anschauungen wahrscheinlich nicht, besonders im Hinblick auf das eigenartige Neutralisationsverhältnis von Pollengift und Serum. Man könnte sie auf die Wirkung von Ambozeptoren

zurückführen, indem man sich vorstellt, daß dieselben Ambozeptoren, welche das Polleneiweiß zum Gifte abbauen, im Ueberschuß entgiftend wirkten.

Daß durch Ambozeptoren ein vollständiger Giftabbau im Tierkörper gelingt, wissen wir aus den grundlegenden Untersuchungen von R. Pfeiffer & Bessau[36] über die Wirkung „antiendotoxischer" Sera auf das Bakterienendotoxin. Sie zeigten, daß die Wirkungsweise des Besredkaschen Typhusserums auf das Typhusendotoxin darauf beruht, daß durch die Einwirkung des im Serum enthaltenen Ambozeptors und des vom Tier gelieferten Komplementes das Gift abgebaut, zerstört wird. Diese Entgiftung findet bereits in der normalen Bauchhöhle statt. Noch eklatanter ist aber der Giftabbau, wenn man die Meerschweinchenbauchhöhle durch vorherige Bouilloninjektion in den Zustand aseptischer Entzündung versetzt und dadurch den Komplementzustrom erhöht. Diese Anschauung ist durch Bessau[3] auch für die bei der Ruhr vorliegenden Verhältnisse bestätigt worden. Auf Grund dieser Beobachtungen handelt es sich nach der Auffassung der Pfeifferschen Schule um einen fermentativen Abbau der Bakterienendotoxine unter der Einwirkung von Ambozeptor und Komplement.

Dies entspricht auch dem Ergebnis der Reagenzglasversuche von Friedberger, wonach zur Herstellung des anaphylaktischen Giftes in vitro ein Optimum der Ambozeptormenge existiert. Bei Verwendung eines weiteren Ueberschusses von Ambozeptor wird die giftige Wirkung durch kompletten Abbau des Spaltungsproduktes beseitigt.

Dem heutigen Stand unserer Kenntnisse über das Heufieber scheint daher am besten eine entsprechende Hypothese zu genügen. Danach würde also die Heufieberdisposition in dem Vorkommen relativ geringer Mengen eines für Polleneiweiß spezifischen Ambozeptors begründet sein. Unter seinem Einfluß würde das auf die Schleimhaut gelangende Polleneiweiß vom Komplement zunächst zu einem giftigen Zwischenprodukt angedaut, aus dem im weiteren Verlauf der abbauenden Reaktion ungiftige Substanzen entständen. Bei einem ausreichenden Ueberschuß von Ambozeptor, also bei erfolgreicher Serumanwendung, vollzöge sich dieser Abbau so rasch, daß das giftige Zwischenprodukt nicht erst zur Wirkung kommen könnte.

Eine abweichende Ansicht über die Heilwirkung des Heufieberserums vertritt Wolff-Eisner[51, 52, 53]. Nach ihm sollen gewisse, im normalen Serum vorhandene „kolloidale Hemmungskörper" nach Art der Antifermente die Cytolyse des Polleneiweißes zurückhalten. Nur durch die Anwesenheit solcher Substanzen im Heufieberserum wäre ein damit erzielter günstiger Erfolg zu erklären. Da aber das Heufieberserum gleichzeitig Cytolysine enthielte, so würde hierdurch seine günstige Wirkung beeinträchtigt. Es wäre daher nach seiner Meinung kaum so geeignet zur Behandlung wie Normalserum. Diese Vorzüge des Normalserums bietet nach ihm ein dem Normalserum entsprechendes Präparat, das von Weichardt angegebene „Graminol"*). Das Graminol ist nach den bisher vorliegenden, recht

*) Die Herstellung des Graminol geschieht durch das Serum-Laboratorium Ruete-Enoch in Hamburg.

spärlichen Mitteilungen über seine Herstellung das zur Zeit der Gräserblüte entnommene Serum von Wiederkäuern, das durch Dialyse von seinen Salzen befreit und im Vakuum getrocknet wird. Dieser Herstellung scheint ursprünglich die Idee an eine natürlich verlaufende Fütterungsimmunität zugrunde gelegen zu haben. Daß die enterale Einverleibung gewisser Phytotoxine (Abrin, Ricin) bei Mäusen zur Bildung von Antitoxinen führt, ist durch die grundlegenden Arbeiten von P. Ehrlich erwiesen. Ob aber beim Pollen die Verhältnisse ähnlich liegen, mußte a priori zweifelhaft erscheinen; denn die Phytotoxine sind hochgiftig, während die Gramineenpollen für Wiederkäuer unschädlich sind.

Immerhin erschien es vom theoretischen Standpunkte aus interessant, eine Reihe von diesbezüglichen Versuchen auszuführen. Zu diesem Zwecke wurden mehrere Kaninchen und Ziegen von Kammann[25] und mir mehrere Monate hindurch mit großen Mengen von Roggenpollen gefüttert. Hierbei traten keinerlei Erscheinungen auf, die an irgend welche Allgemeinreaktion erinnert hätten. Wir konnten in den Seris dieser Tiere nie die geringste Spur von Wirksamkeit gegenüber dem Roggenpolleneiweiß durch die Ophthalmo-Reaktion nachweisen. Daß aber die verwendeten Tiere zur Bildung von Pollenantikörpern gut geeignet waren, ergab sich daraus, daß sie nach Abschluß der Fütterungsversuche bei subkutaner Polleninjektion Sera von typischem Schutzwert gegen das Pollengift bildeten.

Nach den Angaben der Hersteller soll das Graminol eine „antiendotoxische“ Wirkung haben. Im Gegensatz hierzu sei bemerkt, daß wir in wiederholt ausgeführten Versuchen die Pollengiftwirkung durch konzentriertes oder verdünntes Graminol weder in vitro neutralisieren, noch auch heilen konnten.

Unter diesen Umständen dürfte die Wolff-Eisnersche Auffassung uns wenigstens eine Möglichkeit bieten, die bisher veröffentlichten klinischen Erfolge mit dem Mittel — auf die wir noch zu sprechen kommen — zu erklären. Allerdings bleibt zu bedenken, daß die bisher bekannten Antifermente thermolabil sind und schwerlich den anscheinend etwas eingreifenden Prozeß der Herstellung des Graminols überdauern würden. Ueber den Nachweis solcher Hemmungskörper im Präparat sind meines Wissens noch keine Beobachtungen veröffentlicht.

Die klinische Verwendung des Heufieberserums.

Die Eigenart des Heufiebers bringt es mit sich, daß eine einmalige Anwendung des Serums keinen Dauererfolg haben kann. Es ist und bleibt daher nur ein Palliativmittel, das die Disposition zum Heufieber, also das Grundübel, nicht beeinflussen kann. Man hat nämlich zu berücksichtigen, daß es sich zum Unterschiede von den Infektionskrankheiten hier um eine reine Intoxikationskrankheit handelt, bei der das Gift wochenlang von neuem in großen Mengen zum Körper gelangt. Um derartige Giftmengen unschädlich zu machen, muß man das Serum häufig hintereinander anwenden. Unsere Versuche, sowie diejenigen von Borrowman[6] haben zwar gezeigt, daß man durch subkutane Seruminjektionen für 1 bis 2 Tage Erleichterung schaffen kann, jedoch verbietet sich in praxi eine so häufige subkutane Serumeinspritzung von selber.

Die Anwendung des Pollantins geschieht daher so, daß es auf die mit dem Pollen in Berührung kommenden Schleimhäute der Augen und der Nase gebracht wird, um an Ort und Stelle das Pollengift zu entgiften.

Zur Verwendung kamen zunächst zwei Präparate: 1. Das „flüssige Pollantin“, ein Heufieberserum, dem $^1/_4$ Proz. Phenol zugesetzt wird. 2. Das „Pollantin-Pulver“, eine Mischung von 2 Teilen im Vakuum bei 40^0 getrockneten Heufieberserums mit 3 Teilen sterilen Milchzuckers. Das flüssige Präparat wird mittelst Pipette in Auge und Nase eingeträufelt und in der Nase durch Aufschnupfen verteilt. Das Pulver hat den Vorteil der bequemeren Verwendung und der weit größeren Haltbarkeit. Seine Anwendung geschieht so, daß durch einen Pulverbläser kleine, höchstens linsengroße Mengen in die Nasenhöhlen geblasen werden: die Einbringung in die Conjunctiva derart, daß mit einem Pinselchen an den Lidrand Spuren des Pulvers gebracht werden, die sich alsbald im Conjunctivalsekret lösen.

Um die besten Erfolge zu erzielen, empfiehlt sich die vorbeugende Serumanwendung. Man beginnt zu diesem Zwecke mit der Behandlung zur Zeit der ersten leisesten Reizerscheinungen und wendet das Serum wiederholt am Tage an. Insbesondere sollte es frühmorgens, noch vor dem Aufstehen, und im Laufe des Tages vor jedem Ausgang ins Freie, sowie bei längerem Aufenthalt im Freien häufiger in die Nase gebracht werden. Die Augenbehandlung braucht wegen der geringeren in die Conjunctiva gelangenden Pollenmengen meist nur 1 bis 2mal täglich zu erfolgen.

Mit der Behandlung soll eine rationelle Prophylaxe verbunden werden, indem man pollenhaltige Luft tunlichst vermeidet. Vor allem dürfen nachts, wenn die Nasenschleimhaut relativ trocken ist, keine nennenswerten Pollenmengen eindringen. Sonst lagern sie sich in der Nase ab, werden beim Aufstehen durch die dann einsetzende Sekretion von Nasenschleim rasch gelöst, und geben zu den sehr intensiven Frühanfällen der Heufieberpatienten Anlaß. Daher empfiehlt es sich, zur Blütezeit der Gräser die Fenster des Schlafzimmers am Tage nur kurze Zeit zu öffnen und abends und nachts fest geschlossen zu halten. Auf diese Weise hat die Schleimhaut in der Nacht völlige Ruhe. Man kann dann gleich morgens auf die ungereizte Schleimhaut das Serum prophylaktisch applizieren. Ueberhaupt ist es nach Möglichkeit nicht erst nach dem Ausbruche der Reizerscheinungen anzuwenden, weil es dann durch seinen Fremdkörperreiz zunächst die Beschwerden zu verschlimmern scheint und durch das Niesen und die Hypersekretion wieder herausgeschwemmt wird. Ebenso ist es verkehrt, übergroße Serummengen auf einmal anzuwenden; vielmehr sollten minimale Quantitäten, aber in häufiger Wiederholung gegeben werden.

Auf die Wichtigkeit der genauen Einhaltung dieser grundlegenden Vorschriften ist von uns in mehreren Publikationen hingewiesen worden. Daß mit dem Serum vielfach Mißerfolge beobachtet werden, liegt zum Teil daran, daß an diesen, nicht immer bequem und einfach durchzuführenden Verhaltungsmaßregeln etwas versäumt wird. In vielen Fällen konnten wir bei der Rücksprache mit Patienten, die anfänglich mit dem Mittel keinen Erfolg gehabt hatten, solche Fehler in der Anwendung klarstellen und nachträglich mit dem Serum vollen Erfolg erzielen.

Ein weiterer Grund für die erwähnten Mißerfolge ist die Anaphylaxie gegen Pferdeserum, die sich im Laufe der Behandlung bei einigen Patienten entwickelt, und dann in der Regel dauernd bestehen bleibt. Bei solchen Personen bewirkt die Einführung geringer Mengen des Immunserums, sowie eines normalen Pferdeserums, in oder außerhalb der Heufieberzeit, heftige Reizung der Schleimhaut, welche den Heufiebersymptomen subjektiv und objektiv auf den ersten Blick recht ähnlich ist. Solche anaphylaktischen Patienten haben dann bei der Serumanwendung im Heufieberanfall den Eindruck, als ob ihre Krankheitserscheinungen durch das Serum verschlimmert würden. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Serumanaphylaxie sich besonders bei denjenigen Patienten entwickelt, welche das Serum in übertriebener Menge benutzen. Auch aus diesem Grunde sollten daher nur kleine Mengen des Serums auf einmal angewendet werden.

Wenn sich aber bei einem Patienten dieser Zustand erst entwickelt hat, kann das Serum in der gewöhnlichen Form nicht mehr gebraucht werden. In mehreren solchen Fällen hat DUNBAR mit der Verwendung eines stärker mit Milchzucker verdünnten Präparates („Pollantin R") günstige Erfolge gehabt. Man könnte ferner daran denken, entsprechend dem Vorschlage von ASCOLI[1] u. a., die anaphylaktischen Erscheinungen zu vermeiden, indem man von verschiedenen Tierarten Pollenimmunsera herstellt. In drei solchen Fällen hat DUNBAR mit Erfolg Kaninchenimmunserum verwendet.

In den letzten beiden Sommern sind ferner Versuche mit einem Salbenpräparate des Trockenserums gemacht worden, die günstige Ergebnisse lieferten, aber noch nicht abgeschlossen sind. Bei diesem Präparat wird die spezifische Serumwirkung kombiniert mit der durch die Einfettung des Naseneinganges bedingten Beschränkung der Giftresorption.

Die Behandlung des Heuasthma erfolgt gemäß unseren Anschauungen über seine Genese. Das Heuasthma kann direkt durch Aspiration von Pollen herbeigeführt werden, doch dürften hierfür wohl nur besonders ungünstige Verhältnisse (ungewöhnlich hoher Pollengehalt der Luft bei vollkommen verstopfter Nase) in Frage kommen. In der Mehrzahl der Fälle ist es wohl eine Folgeerscheinung der Giftresorption von der Nasenschleimhaut bei hochempfindlichen Personen. Eine rationelle Serumtherapie erhält die Nase wegsam, so daß die Patienten nicht durch den Mund zu atmen brauchen. Dadurch sind sie vor der Aspirationsgefahr in der Regel bewahrt. Durch ausreichende Serumzufuhr sollte es ferner gelingen, das Pollengift bereits auf der Nasenschleimhaut zu entgiften, so daß weder Asthma, noch die anderen, zuvor beschriebenen Allgemeinerscheinungen des Heufiebers zur Entwickelung zu kommen brauchen*).

Die für die Anwendung des Pollantins ausgearbeiteten Gesichtspunkte sind auch für die Verwendung des Graminols maßgebend gewesen. Das letztere Präparat wird entweder als Pulver oder in Salbenform abgegeben.

Ueber die Anwendung der beiden Präparate liegen eine Reihe von Veröffentlichungen vor. Nach den Erfahrungen von DUNBAR[11, 12],

*) Speziell bei der Behandlung des Asthmas hat DUNBAR ferner POLLANTIN-Pastillen verwendet, die der Patient im Munde langsam zergehen läßt, so daß das Serum in recht innige Berührung mit den hinteren Gaumen- und Rachenpartien gebracht wird.

Lübbert[28, 29] und Verfasser[39], Rosenberg[41], Zarniko[54] u. a. gelingt es durch das Pollantin in 50—60 Proz. der Fälle die Patienten heufieberfrei zu erhalten, in etwa 25 Proz. wurde partieller, in 15 Proz. kein Erfolg angegeben. Aehnliche Zahlen wurden von einigen amerikanischen Aerzten (Mc. Coy[32], Somers[43]) mit dem für den Herbstkatarrh spezifischen Pollantin mitgeteilt.

Demgegenüber liegt eine Reihe von Arbeiten vor, in denen die Wirksamkeit des Pollantins weniger günstig beurteilt wird. Ein Teil dieser Beobachtungen ist an einer recht beschränkten Patientenzahl ausgeführt worden. Dieser Vorwurf gilt jedoch nicht für die auf relativ breiter Basis angestellten, statistischen Zusammenstellungen des Heufieberbundes von Helgoland[20], wonach ein voller Erfolg nur in etwa $^1/_5$—$^1/_3$, ein partieller Erfolg in etwa $^1/_4$ der Fälle erzielt wurde, während der Rest angab, keinen Erfolg oder sogar „schädliche Nebenwirkung“*) mit dem Serum erhalten zu haben.

Der Widerspruch zwischen diesen Ergebnissen ist zurzeit nicht geklärt, jedoch ist zu bedenken, daß das den Dunbarschen Statistiken zugrunde liegende Material zahlenmäßig weit größer ist als das des Heufieberbundes. Ein Teil davon ist nach den Berichten von Aerzten zusammengestellt, welche eine größere Zahl von Patienten beobachteten und in solchen Reihen kehrt fast stets das Ueberwiegen des vollen positiven Erfolges wieder.

In Anbetracht der Unsicherheit aller solcher Sammelstatistiken, die niemals ganz einheitlich aufgestellt werden können, mag es dahingestellt bleiben, ob das Verhältnis $^1/_5$ oder $^3/_5$ den wahren Zahlen für vollen Erfolg des Serums am nächsten kommt. Soviel steht jedenfalls fest, daß von vielen Hunderten von Patienten das Mittel alljährlich mit gutem Erfolg benutzt wird. Gerade bei schweren Fällen und besonders beim Heuasthma liegen zahlreiche Mitteilungen vor, in denen das vollständige Verschwinden der Anfälle durch das Pollantin berichtet wird. Daß ein wirklicher spezifischer Heilwert dem Serum zukommt, dürfte auch durch die von Lübbert und mir veröffentlichten Krankengeschichten erwiesen sein.

Zum Schluß sei noch auf die interessante Beobachtung Dunbars hingewiesen, daß unter dem Serumgebrauch bei einigen Patienten die Empfindlichkeit für das Pollengift zurückgegangen, und stellenweise sogar ganz geschwunden ist.

Ueber das „Graminol“ liegen so große Statistiken zurzeit nicht vor. Vereinzelte Beobachtungen, wie z. B. die von Goenner[18], wonach Graminol da günstig wirkte, wo Pollantin versagt hatte, könnten möglicherweise so gedeutet werden, daß es sich um Patienten handelte, die für das Pferdeserum des Pollantins überempfindlich geworden waren. Solche Personen würden bei nachheriger Anwendung des Rinderserumpräparates (Graminol) wenigstens nicht die auf ihre Ueberempfindlichkeit zurückzuführenden Reizerscheinungen haben, wie sie es bei Pollantingebrauch gewohnt waren. Von wesentlicher Bedeutung für die Frage nach der Wirksamkeit des Graminols sind indessen die von Wolff-Eisner[51], sowie in den Berichten des Heufieberbundes[20] angeführten Resultate. Es scheint hiernach in vielen Fällen ein auffallend günstiger Erfolg durch das Mittel erzielt

---

*) Hiermit ist wohl die erworbene Serumanaphylaxie gemeint (vgl. S. 25), da andere schädliche Wirkungen durch das Serum nicht ausgelöst werden können.

zu sein. Nach der Statistik des Heufieberbundes ist das Verhältnis der mit dem Graminol erzielten günstigen Erfahrungen den entsprechenden Zahlen für das Pollantin etwa gleichwertig. Eine zufriedenstellende Erklärung hierfür ist zurzeit nicht möglich, zumal auch über die Herstellungsweise des Präparates noch zu wenig bekannt ist.

Die aktive Immunisierung gegen Heufieber.

Nach dem Vorhergesagten hat die Serumbehandlung zwar in vielen Fällen ausgezeichnete Erfolge zu verzeichnen, und ist, was vor allem hervorzuheben ist, wegen ihrer lokalen Anwendbarkeit auch durchaus ungefährlich. Indessen hat sie den Nachteil, daß der durch sie gewährte Schutz zeitlich sehr beschränkt ist*). Es wäre daher als ein großer Fortschritt zu begrüßen, wenn die aktive Immunisierung gegen Polleneiweiß sich ausführen ließe. Im Sinne einer solchen aktiven Immunisierung wäre die Beobachtung zu verwerten, daß bei vielen Heufieberpatienten mit zunehmendem Alter die Heufieberdisposition stetig abnimmt. Dunbar und ich haben seinerzeit Versuche in dieser Richtung an uns selbst ausgeführt, aber von ihrer Fortführung zunächst Abstand genommen, weil die auf die Pollenextraktinjektion folgenden Erscheinungen recht schwere waren.

In jüngster Zeit ist die Frage der aktiven Pollenimmunisierung im Laboratorium von Wright wieder aufgenommen worden. Noon injizierte im vergangenen Herbst, Winter und Frühjahr mehrere Heufieberpatienten mit steigenden Mengen von Pollenextrakten von Phleum Pratense. Das Intervall zwischen den Injektionen betrug anfangs nur 3—4 Tage, später 10—14 Tage und noch mehr. Der Erfolg der Injektionen wurde durch die zur Auslösung der Ophthalmoreaktion erforderliche Menge von Pollenextrakt kontrolliert. Konstant wurde beobachtet, daß die so gemessene Giftempfindlichkeit im Verlaufe der Injektionen stark zurückging. Wenn zu große Dosen subkutan gegeben wurden, nahm die Giftempfindlichkeit zunächst etwas zu — eine Beobachtung, die Noon im Sinne von Wright als „negative Phase" ansieht — um dann aber beträchtlich unter den ursprünglich beobachteten Wert herunterzugehen. Bei vorsichtiger Dosierung und zweckmäßiger Wahl der Intervalle gelang es ihm, durch einige subkutane Pollenextrakteinspritzungen die im Auge bestimmte Giftempfindlichkeit seiner Patienten auf etwa $^1/_{100}$ der ursprünglichen Empfindlichkeit herabzusetzen.

Die Noonschen Versuche wurden von Freeman[16a] fortgeführt, der über die Ergebnisse der Kampagne des letzten Sommers kurz berichtet hat. Zur Behandlung kamen 20 Personen. Von diesen ist einer ein Herbstkatarrhpatient; ein zweiter erhielt vor fast einem Jahre eine einmalige Injektion, brach aber dann die Behandlung ab.

*) Allerdings ist in diesem Zusammenhang hervorzuheben, daß bereits Dunbar gelegentlich Fälle beobachtet hat, wo unter regelmäßigem Gebrauch des Serums nach Verlauf einiger Jahre die Heufieberdisposition sich verlor. Solche Beobachtungen sind auch vor der Zeit der Serumanwendung ausnahmsweise gemacht worden. Während der Drucklegung dieser Arbeit habe ich durch die Freundlichkeit von Professor Dunbar Kenntnis von einer bevorstehenden Veröffentlichung von Th. Albrecht erhalten, der eine Anzahl ähnlicher Fälle gesehen hat. Er erklärt sie durch die Annahme einer „aktiv-passiven Immunisierung".

Diese beiden Fälle scheiden demnach aus. Von den übrigen 18 begannen 10 die Behandlung im Winter oder Frühjahr, 8 aber erst nach dem Beginn der Heufiebererscheinungen. Die Injektionen wurden in der Regel begonnen mit $^1/_3$ ccm derjenigen Pollenextraktverdünnung, welche die Ophthalmoreaktion bei dem betreffenden Patienten auslöste. Die Reinjektionen fanden in Zwischenräumen von etwa 7—10 Tagen mit dem $1^1/_2$-fachen, später dem 2-fachen der Ausgangsdosis statt. Gelegentlich wurden auch Versuche mit kleineren Dosen gemacht, die in 3—4-tägigen Zwischenräumen gegeben wurden. Im Verlaufe der Behandlung nahm die durch die Ophthalmoreaktion gemessene Giftempfindlichkeit ab; durchschnittlich fiel sie auf $^1/_{10}$, in zwei Fällen sogar unter $^1/_{100}$ des ursprünglichen Wertes.

Ein voller positiver Erfolg scheint in 3 Fällen, eine mehr oder weniger ausgesprochene Besserung in 13, kein Erfolg in 2 Fällen beobachtet zu sein. Der Grad der Abnahme der conjunctivalen Giftempfindlichkeit stimmte, wenigstens in einigen der Fälle, gut mit dem klinischen Erfolge überein.

Die bereits vorliegenden Ergebnisse der aktiven Immunisierung sind hiernach recht zufriedenstellend und ermutigen zur Ausführung entsprechender Versuche auf breiterer Basis. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß nach unseren Erfahrungen die Gewinnung von keimfreiem Pollenmaterial, ein absolutes Postulat für die Ausführung der subkutanen Injektion am Menschen, schwierig ist. Denn bei mangelhafter Vorsicht in der Gewinnung des Materiales findet leicht eine Verunreinigung der Pollen mit den Keimen der Erde, eventuell mit Tetanussporen statt.

Ob es sich bei den Ergebnissen von Noon und Freeman um eine echte aktive Immunität oder um einen antianaphylaktischen Zustand handelte, kann nach den vorliegenden Veröffentlichungen kaum mit Sicherheit entschieden werden. Hierzu wären noch ausgedehntere tägliche Prüfungen der Giftempfindlichkeit über einen längeren Zeitraum hindurch erforderlich.

Literatur.

1. Ascoli, Deutsche med. Wochenschr., **1910**, 1215.
1ª. Benjamin & Witzinger, Zeitschr. f. Kinderheilk., Orig., Bd. 3, 106, **1911**.
2. Bertarelli, Centralbl. f. Bakt., II. Abt., Bd. 11, 8, **1904**.
3. Bessau, ebd., 1. Abt., Orig., Bd. 57, 27, **1911**.
4. Billard & Maltet, Gaz. d. Hôp., **1909**, Nr. 52.
5. Blackley, Exp. res. on the causes and nature of catarrhus aestivus, London **1873**.
6. Borrowman, Scott. med. and surg. journ., **1903**, Nr. 3; ebd., **1906**, Nr. 9.
7. Bostock, Medico-chirurg. transact., **1819**, 161; ebd., **1828**, 437.
8. Calmette, Ann. d. l'Inst. Pasteur, **1895**, 250.
9. Denker, Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 19 u. 23.
9ª. Dold, Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 45.
10. Dunbar, Zur Ursache u. spezif. Behandl. d. Heufiebers, München **1903**.
11. — Deutsche med. Wochenschr., **1903**, Nr. 9.
12. — Berl. klin. Wochenschr., **1903**, Nr. 24—26, 28; ebd., **1905**, Nr. 26, 28—30.
13. — Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 4, 740, **1910**; ebd., Bd. 7, 454, **1911**.
14. — Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 13.
15. Ebstein, ebd., **1910**, Nr. 43.
16. Elliotson, Lond. med. gaz., **1831**, 411; ebd., **1833**, 164.
16ª. Freeman, Lancet, T. 2, 814, **1911**.
17. Gasis, Berl. klin. Wochenschr., **1908**, 358.
18. Goenner, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, **1906**, Nr. 8.
19. Helmholtz, Virch. Arch., Bd. 46, 100, **1869**.

20. Heufieberbund von Helgoland, Jährl. Berichte (Selbstverlag).
21. Heymann & Matzushita, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 38, **1901**.
22. Kammann, Beitr. z. chem. Phys. u. Pathol., Bd. 5, H. 7/8, **1904**.
23. — Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Nr. 26.
24. Karasawa, Zeitschr. f. Immunitätsf.. Orig., Bd. 5, 569, **1910**.
25. Kowarski, Deutsche med. Wochenschr., **1901**, 442.
26. Liefmann, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 46, **1904**.
27. — Hyg. Rundsch., **1906**, Nr. 15.
28. Lübbert & C. Prausnitz, Berl. klin. Wochenschr., **1904**, Nr. 11/12.
29. Lübbert, Therap. Monatsh., **1904**, Nr. 12.
30. Magnus & Friedenthal, Ber. d. Deutsch. Bot. Ges., **1906**, **1907**.
31. — Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 5, 505, **1910**.
32. McCoy, New York med. journ., **1903**, Nr. 7; New York med. News, **1904**.
33. Martin & Cherry, Proceed. Royal Soc., Bd. 63, 420, **1898**.
34. Mayer, E., New York med. journ., **1903**.
34[a]. Neufeld & Dold, Berl. klin. Wochenschr., **1911**.
35. Noon, Lancet, Bd. 1, 1572, **1911**.
36. Pfeiffer, R. & Bessau, Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 56, 344, **1910**.
37. Prausnitz, C., Berl. klin. Wochenschr., **1905**, Nr. 9.
38. — Münch. med. Wochenschr., **1905**, Nr. 23.
39. — Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsf. von Kraus & Levaditi, **1908**.
40. Relander, Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 20, 519, **1908**.
41. Rosenberg, Arch. intern. de Laryngol. etc., Bd. 18, Nr. 6, **1904**.
42. Schittenhelm & Weichardt, Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 16; Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 19.
43. Somers, Proc. Philad. County med. soc., **1903**, Nr. 10; Med. **1904**; Laryngosc. **1906**.
44. Thost, Münch. med. Wochenschr., **1902**, Nr. 17.
45. Weichardt, Serol. Studien a. d. Geb. d. exp. Ther., Stuttgart **1905**.
46. — Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 36.
47. Weil, R., Verh. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Aerzte, Hamburg, **1901**, 393.
48. Wendelstadt & Fellmer, Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 8, 43, **1910**.
49. Wilenko, ebd., Bd. 5, 91, **1910**.
50. Wolff-Eisner, Beitr. z. klin. Med., Festschr. f. Senator, **1905**.
51. — Das Heufieber, sein Wesen u. seine Bekämpfung, München **1906**.
52. — Deutsche med. Wochenschr., **1907**, 261.
53. — Handb. d. Serumtherap., München **1910**.
54. Zarniko, Berl. klin. Wochenschr., **1906**. Nr. 37.

Erklärung der Tafel.

Fig. 1. Roggenähre auf der Höhe der Blüte. Zahlreiche Antheren hängen am Halme.

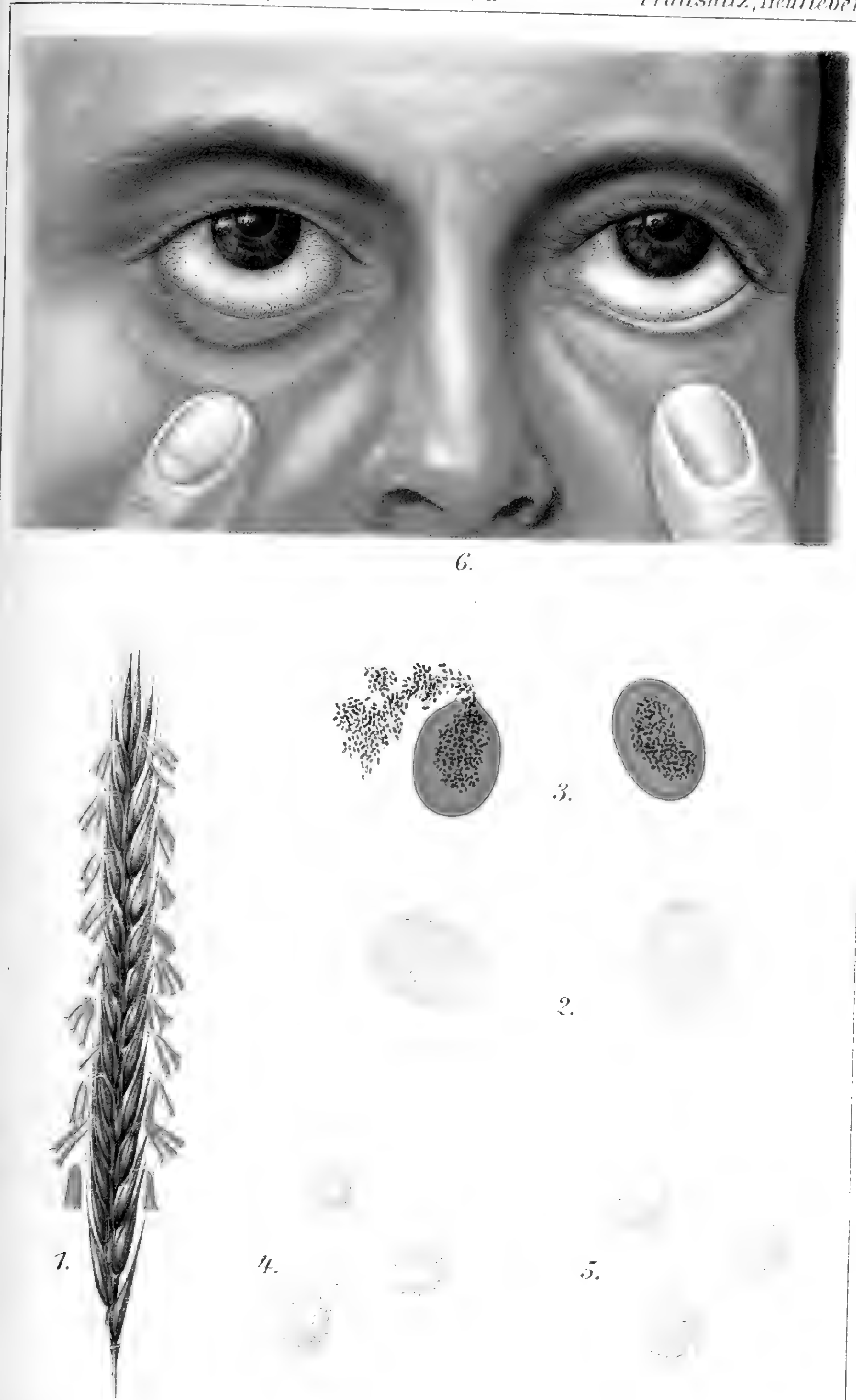
" 2. Roggenpollen in physiologischer Kochsalzlösung, ca. 500mal vergrößert. Exine, Intine, Pollenporus und Fovilla sichtbar.

" 3. Roggenpollen in Lugolscher Lösung. Die Amylumstäbchen blauschwarz gefärbt, quellen an dem linken Pollenkorn aus dem Pollenporus hervor.

" 4. Pollen von Ambrosia artemisiaefolia, ca. 500mal vergrößert. Die Exine trägt stumpfe Zacken.

" 5. Pollen von Solidago virgaurea, ca. 500mal vergrößert. Die Exine trägt spitze Zacken.

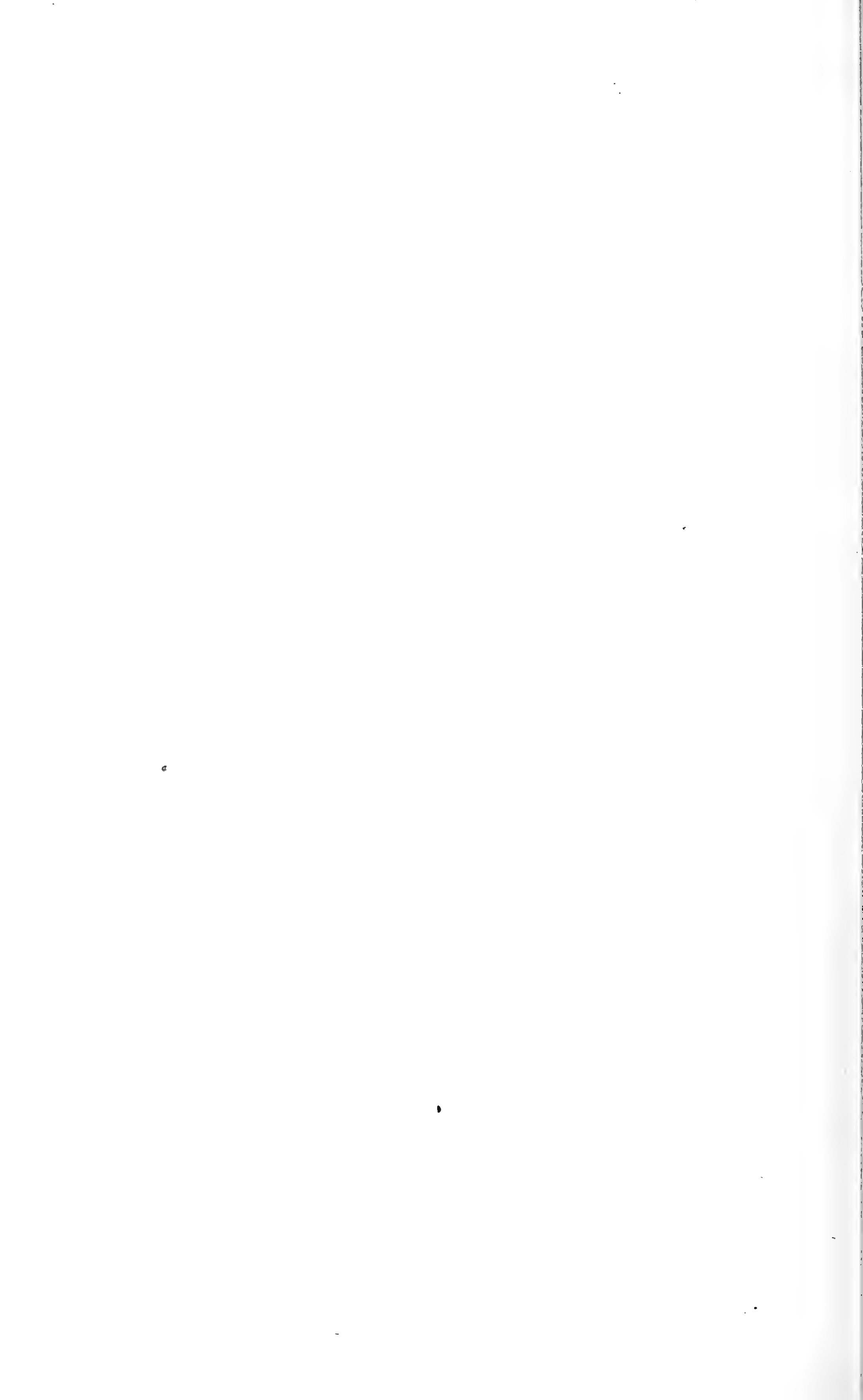
" 6. Ophthalmoreaktion mit Roggenpollenprotein beim Heufieberpatienten. Das linke Auge erhielt einen Tropfen einer Lösung 1:40000 und zeigt eine leichte Reaktion. (Caruncel und Semilunarfalte leicht gerötet, einzelne Gefäßbäumchen ziehen zum Limbus hinüber, welcher beginnende Injektion aufweist.) Das rechte Auge erhielt einen Tropfen einer Lösung 1:10000. Hier ist Caruncel und Semilunarfalte stark gerötet und geschwollen; die Lidränder sind gerötet, das untere Augenlid deutlich ödematös. Die Conjunctiva bulbi ist stark injiziert und ödematös; besonders der Limbus corneae ist sehr stark injiziert.



Limpricht pinx.

Verlag von Gustav Fischer in Jena

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig



XXI.

Ueber Ermüdungsstoffe.

Von

Prof. Dr. **Wolfgang Weichardt**
in Erlangen.

Mit 3 Kurven im Text.

Das Studium pathogener Mikroorganismen hat wie kein anderes dazu beigetragen, die Bekanntschaft mit Substanzen zu vermitteln, die durch ihre biologische Wirkung streng charakterisiert sind, während sie der chemischen Definierung noch nicht zugänglich gemacht werden konnten. Die bei dem Studium pathogener Mikroorganismen gewonnenen Methoden haben sich sehr bald auch auf anderen Gebieten als anwendbar erwiesen.

Sie dienten der Durchforschung von Körperzellen und ihrer Produkte und fanden z. B. eine überraschende Verwendung auf dem von physiologischer Seite ja schon seit langem studierten Hämolysegebiete. Eigentlich rein physiologische Fragestellungen mit Immunitätsmethoden zu bearbeiten war aber erst der Kenotoxinforschung vorbehalten. Es hat sich hier seit dem Jahre 1903 ein Grenzgebiet entwickelt, auf dem die älteren physiologischen Methoden und die neueren der Immunitätsforschung in gleicher Weise mit Vorteil angewendet werden, um die Eigenschaften und Wirkungen von bestimmten, bisher jedoch unbekannten Eiweißspaltprodukten, des Kenotoxins und seiner Antistoffe, zu studieren.

Darstellung der Ermüdungsstoffe.

Ranke war der erste, welcher die Existenz von Ermüdungsstoffen wahrscheinlich gemacht hat. Wenn er Muskeln ermüdeter Tiere mit physiologischer Kochsalzlösung durchspülte, so erholten sie sich und reagierten von neuem auf Reize. Auch vermochte Ranke nach Injektion von Extrakt ermüdeter Muskeln in die Gefäße von unermüdeten, die Ermüdung der letzteren nachzuweisen. Mosso hat später ebenfalls, und zwar mit dem Blute ermüdeter Hunde, Ermüdung bei Versuchstieren hervorrufen können. Jedoch bestimmte, ermüdend wirkende Stoffe zu isolieren, vermochten beide Forscher nicht. Ebensowenig haben sie die wissenschaftliche Charakterisierung dieser Stoffe durchgeführt.

Der Grund hierfür war zweifellos der Mangel zweckmäßiger Methoden.

Um die Ermüdungsstoffe zu charakterisieren, galt es zunächst eine passende Methodik auszubilden. Es kam namentlich in Frage, ob die betreffenden Substanzen in mancher Beziehung Aehnlichkeiten haben mit den Toxinen, welche von den Mikroorganismen ausgeschieden werden.

Deshalb schien es vor allem nötig, diese Ermüdungssubstanzen in größerer Menge zu gewinnen.

Die bisher gebräuchlichsten Ermüdungsmethoden erwiesen sich hierzu als ungenügend. Es zeigte sich, daß die Versuchstiere in den Laufapparaten Gelegenheit zur Erholung haben, so daß eine wirklich hochgradigste Uebermüdung mit Hilfe dieser Apparate nicht zu erzielen ist. Soll es vermieden werden, daß die Tiere nicht durch sekundäre Schädlichkeiten (Durst, Hunger und Verletzungen) in einen Zustand geraten, der die Ermüdung vortäuscht, so muß der Experimentator in eigner Person die Ermüdung ausführen oder überwachen. Es ist sorgfältig darauf zu achten, daß für die Versuchstiere auch nicht die geringste Möglichkeit besteht, sich zu erholen; denn die sofort eintretende aktive Immunisierung würde das Ermüdungsexperiment in Frage stellen.

Dieser Ermüdungsweg ist natürlich ein äußerst unbequemer, aber der einzige, der sich eignet, unkomplizierte, hochgradigste Uebermüdung zu erzielen.

Zum Versuch sind Hunde, besonders aber Meerschweinchen geeignet. Stundenlanges, unausgesetztes Rückwärtsziehen auf möglichst rauher Unterlage (Kokosteppich) bringt Meerschweinchen in einen Zustand schweren Sopors, bei dem sehr niedrige Körpertemperatur und außerordentlich verlangsamte Atmung beobachtet wird. Periostreize resp. leichtes Faradisieren der Gesamtmuskulatur führen dann zumeist schnell vollkommenen Atemstillstand herbei.

Preßt man die unter aseptischen Kautelen entnommenen Muskeln eines im Ermüdungssopor verendeten Meerschweinchens aus, und wird der Muskelpreßsaft anderen Tieren in steigenden Dosen injiziert, so tritt bei letzteren, je nach dem injizierten Quantum, einfache Ermüdung, Sopor, ja unter Umständen der Ermüdungstod ein.

Sind nun die Ermüdungssymptome durch die weniger hochmolekularen Bestandteile dieses Ermüdungsmuskelpreßsaftes hervorgerufen worden, oder sind, wie bei den von Mikroorganismen produzierten Giften, z. B. dem Diphtherie- oder Tetanustoxin, höhermolekulare Komplexe auch hier das Wirksame, die eigentlichen Ermüdungsstoffe?

Um diese Frage zu beantworten, wurde Ermüdungsmuskelpreßsaft in ganz dünner Schicht gegen eisgekühltes, destilliertes Wasser rasch durch tierische Membranen dialysiert. Die im Dialysator zurückbleibende Flüssigkeit erwies sich dann als von unveränderter Ermüdungswirkung gegen Versuchstiere. Hierdurch wird aber bewiesen, daß der Ermüdungsmuskelpreßsaft auch dann noch wirksam ist, wenn er von allen weniger hochmolekularen, chemisch definierbaren und dialysablen Stoffwechselprodukten, wie Milchsäure, Kreatin, Kreatinin, Harnstoff usf. befreit worden ist.

Reichlich vorhandenes indifferentes Muskeleiweiß wird dann durch Zufügen von Chlorwasserstoffsäure bis zur deutlich sauren Reaktion und nachfolgendem Neutralisieren mit Natronlauge, wobei reichlich indifferente Eiweiße ausfallen, beseitigt. Das noch schwach

rötlich gefärbte Filtrat kann nun in hohem Vakuum unterhalb 30° möglichst rasch zum Trocknen gebracht und die zurückbleibenden gelblichen Schuppen zur Aufbewahrung in evakuierte Glasröhren eingeschmolzen werden. Diese stellt man am besten in flüssige Luft. So hält sich das Präparat (Kenotoxin s. S. 1034) wochenlang. Eine 10-proz. Lösung veranlaßt, kleinen Tieren in mäßiger Dosis injiziert, Ermüdung, in größeren Dosen Sopor, genau so, wie er bei unausgesetzter Muskelbewegung beobachtet wird.

Ein wirksames Präparat ist allerdings nur zu gewinnen, wenn der Ermüdungsmuskelpreßsaft übermüdeten, vollkommen soporösen Tieren entstammt, wenn ferner schnell dialysiert und, ohne daß ein Verzug eintritt, im Vakuum, bei Temperaturen unter 30° abgedunstet wird. Wird bei höheren Temperaturen eingedunstet und wird Bakterienwucherung nicht hintangehalten, so mißlingt die ganze Prozedur: die Präparate sind dann zumeist unwirksam.

Somit dürfte die Darstellung der schwer faßbaren Ermüdungsstoffe aus den Muskelpreßsäften hoch ermüdeter Meerschweinchen zu den schwieriger ausführbaren Methoden zählen.

Die überaus große Labilität der Präparate ist wahrscheinlich durch Fermente bedingt, welche die Spaltprodukte rasch in wenig oder anders wirkende Substanzen überführen*).

Mit den aus Muskelpreßsaft erzielten Präparaten konnte mittels wiederholter intravenöser Injektion von Pferden ein Immunserum gewonnen werden, mit dem man kleine Tiere nicht nur gegen die Wirkung injizierten Kenotoxins, sondern auch gegen die durch ununterbrochene Muskelbewegung auftretende Ermüdung in ganz erheblichem Maße zu schützen vermochte. Ein diesbezüglicher sehr beweiskräftiger Demonstrationsversuch vom 15. Dezember 1904 ist in den Verhandlungen der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin genau beschrieben[18].

Versuche, auf Muskelpreßsaft und auf Eiweiß mit chemischen und physikalischen Mitteln einzuwirken.

Um im Muskelpreßsaft die ermüdenden Stoffe anzureichern, wurde Preßsaft, der, wie im vorigen Kapitel beschrieben, aus übermüdeten Meerschweinchen gewonnen worden war, mit dem 10. Teil einer 10-proz. Lösung von schwefligsaurem Natron versetzt und nach 3-stündigem Stehen in dünner Schicht gegen eisgekühltes destilliertes Wasser dialysiert, um das zugefügte Salz bis auf geringe Spuren zu entfernen. Die Veränderung dieses Ermüdungsmuskelpreßsaftes war infolge der Einwirkung des schwefligsauren Natrons in der Tat recht erheblich. Es genügte die geringe Menge von 0,1 ccm, um damit den gleichen Ermüdungsgrad hervorzurufen, der bei mittelgroßen Mäusen durch peritoneale Injektion der fünffachen Dosis, also 0,5 ccm des ursprünglichen Ermüdungsmuskelpreßsaftes, eintrat.

Daß übrigens bei der Reduktion ein gleich wirkender Stoff entstanden war, konnte leicht bewiesen werden; denn wurden mit dem Antikörper geschützte Mäuse mit 0,1 ccm des neuen chemisch ver-

*) Andererseits können durch autolytische Fermentwirkungen auch aus Muskeln unermüdeter Tiere Eiweißspaltprodukte von Ermüdungstoxincharakter entstehen (s. S. 1034).

änderten Ermüdungsmuskelpreßsaftes peritoneal injiziert, so blieb die Ermüdung aus. Es wurde nunmehr auch der Preßmuskelsaft nicht ermüdeter Meerschweinchen ebenso mit schwefligsaurem Natron behandelt. Auch hiermit erhielten wir einen durchaus wirksamen Ermüdungsmuskelpreßsaft. Weitere Versuche, mittels der verschiedensten Reduktionsmittel aus einer ganzen Reihe von Eiweißarten Stoffe von Kenotoxincharakter darzustellen, hatten den gleichen Erfolg. Die hierbei gewonnenen Lösungen bewirkten bei damit injizierten Versuchstieren Ermüdung bis zum Sopor, und es trat diese Wirkung nicht ein, wenn die zu injizierenden Tiere mit antikenotoxinhaltigem Pferdeserum vorbehandelt waren.

Die so gewonnenen toxischen Ermüdungsstoffe sind übrigens nicht so labil, wie das durch Ermüden von Meerschweinchen gewonnene Toxin, jedenfalls, weil in ihnen der Gehalt an Fermenten weit geringer ist. Immerhin müssen auch derartige Lösungen entweder frisch verwendet oder nach sorgfältigem Dialysieren bei einer Temperatur von nicht über 30^0 verdunstet werden. Vorräte sind in vollkommen evakuierten oder mit Wasserstoff gefüllten, zugeschmolzenen Röhren in flüssiger Luft aufzubewahren.

Zunächst war also zu schwefligsaurem, eventuell auch salpetrigsaurem Natron als Reduktionsmittel gegriffen worden. Dann versuchten wir noch andere Reduktionsmittel, z. B. Phenylhydrazin. Auch dabei resultierten Präparate von ermüdender Wirkung.

Am vorzüglichsten bewährte sich jedoch der naszierende Wasserstoff:

Hühnereiklar, mit zwei Teilen Wasser verdünnt und einigen Tropfen 1-proz. Salzsäure angesäuert, wird in einem weitem aseptischen Gefäße im Laufe von zwei Stunden mit Natriumamalgam in kleinen Portionen ganz allmählich versetzt, bis die Flüssigkeit deutlich alkalisch reagiert. Hierbei findet reichlich Entwickelung naszierenden Wasserstoffes statt, und die vorhandene Salzsäure wird durch das fortwährend entstehende Aetznatron nach und nach etwas übersättigt. Nach Neutralisierung des Alkalis mit Salzsäure wird dann die Lösung dialysiert, filtriert und zu Injektionen verwendet.

Ebenso entwickelt Aluminium, durch verdünnte Sublimatlösung amalgamiert, mit Alkohol und destilliertem Wasser gewaschen und Eiweißlösungen zugesetzt, reichlich naszierenden Wasserstoff, wobei sich Ermüdungsstoffe, genau wie bei dem vorhergehenden Versuche, bilden. Da Aluminiumoxydhydrat und metallisches Quecksilber ausgeschieden werden, daher leicht abzutrennen sind, so verläuft dieser Versuch noch wesentlich einfacher wie der vorige. Indessen findet leicht Ueberreduktion statt. Die dann erhaltenen Präparate sind nur wenig wirksam, ja unter Umständen ganz atoxisch.

Sehr elegant verlaufen ähnliche Versuche mit dem von Paal dargestellten kolloidalen Palladium. Hiermit wird bekanntlich der gewöhnliche Wasserstoff, wie er dem Kippschen Apparate entströmt, aktiviert und wirkt dann wie naszierender Wasserstoff, d. h. reduziert recht kräftig:

Zu 90 ccm Eiereiweißlösung wurden 2 Tropfen 25-proz. Natronlauge und 10 ccm kolloidales Palladium gesetzt.

Obschon sich geringe Ausflockung zeigte, war nach einstündigem Durchleiten von Wasserstoff eine Flüssigkeit entstanden, von der 1 ccm bei einer 15 g schweren Maus starke Kenotoxinwirkung aus-

löste, so daß die lebenswichtigen Zellen schwer geschädigt waren: die Maus zeigte noch 2 Tage nachher eine gewisse Benommenheit. Aktiv sowohl wie passiv vorher immunisierte Kontrollmäuse, denen 2 ccm derselben, mittels kolloidalen Paladiums und Wasserstoff hergestellten toxischen Flüssigkeit vorher intraperitoneal injiziert worden waren, zeigten eine derartige Schädigung nicht.

Versuche mit Elektrolyse.

Zur Stromquelle dient eine Batterie, der je nach Bedarf 6 bis 28 Volt entnommen werden können.

Das Eiweiß wird in einen Tonzylinder gebracht, in welchem die s-förmige, mit einem Elektromotor verbundene negative Nickelelektrode rasch rotiert.

Die positive Platinelektrode taucht in die den Tonzylinder umgebende Flüssigkeit, in welcher sich als Elektrolyt eine 0,9-proz. Kochsalzlösung befindet.

Bei 0,1 Amp. berechnen sich die Na-Ionen, welche in das Eiweiß gelangen, zu 85,68 mg pro Stunde. Läßt man während dieser Reduktionszeit 3,714 ccm Normalsalzsäure, mit destilliertem Wasser verdünnt, kontinuierlich zutropfen, so erhält man eine NaCl-Vermehrung in der zu reduzierenden Flüssigkeit um 217,5 mg.

Werden 10 ccm Serum von einem Kaninchen mit 15 ccm destillierten Wassers verdünnt, gibt man die Mischung in den Tonzylinder an die negative Elektrode und läßt während der einstündigen Wirkung von 0,1 Amp. 3,7 ccm Normalsalzsäure, mit 6,3 ccm destillierten Wassers verdünnt, zuträufeln, so resultiert ein mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Reduktionsserum.

Man kürze die Reduktionszeit möglichst und wähle lieber die Stromstärke und die Elektrolyten so, daß mit möglichst viel Ampère gearbeitet werden kann. Etwa an der Elektrode auftretende Erhitzung, die auf die entstehenden Ermüdungsstoffe ungünstig einwirken würde, kann durch rasches Rühren der betreffenden Elektrode und durch kräftige Kühlung herabgemindert werden.

Wird dieses so veränderte Kaninchenserum dem Kaninchen wieder einverleibt, so treten bei dem Tiere die bekannten Kenotoxinwirkungen ein.

Andersartige Wirkungen, z. B. die von artfremdem Eiweiß, kommen hierbei nicht vor, da ja das Tier mit seinem eigenen Serumeiweiß behandelt wird.

Uebrigens entsprach die Ausbeute an wirksamer toxischer Substanz niemals der zur Reduktion der verschiedenen Eiweißarten angewandten elektrischen Energie.

Es lag daher nahe, auch zu untersuchen, ob nicht Eiweißlösungen mit naszierendem Sauerstoff chemische Umwandlungen in unserem Sinne erleiden:

Die Eiklarlösung wurde daher an die positive Platinelektrode des Stromkreises gegeben. Tatsächlich bildete sich wieder eine toxische Substanz, genau so wie früher an der Kathode. Auch diese Substanz war wasserlöslich, hatte die Eigenschaft, schwer zu dialysieren und ihr biologisches Verhalten war das gleiche.

Aber auch bei der Hydrolyse von Eiweiß werden gleich wirkende Stoffe abgespalten, die durch Dialyse von den weniger

hochmolekularen Eiweißspaltprodukten getrennt werden können. Mit diesen gelingen die oben beschriebenen Mäuseinjektionsversuche und deren Kontrollversuche mit Versuchstieren, welche antikenotoxisch geschützt sind, ebenfalls.

Dabei stellte sich heraus, daß die gebildeten hochmolekularen Eiweißspaltprodukte nach 3—4 Tagen sehr wirksam waren, daß dann aber nach einer Woche die weitere Hydrolysierung im Gegenteil ungünstig einwirkte. Nach einigen Wochen war es überhaupt nicht mehr möglich, aus der Mischung hochmolekulare wirkende Ermüdungsstoffe zu isolieren.

Weiter abgebaute Eiweißspaltprodukte sind meist wenig toxisch, wie in neueren Versuchen Schittenhelm & Weichardt[2] dargetan haben.

Diese Autoren injizierten im Stickstoffgleichgewicht eingestellten Hunden weit hydrolysiertes Eiweiß (Seidenpepton). Doch erst größere Mengen des Peptons schädigten die Tiere, und zwar verendeten sie unter Krämpfen, veranlaßt durch osmotische Störungen in den lebenswichtigen Zentren.

Aber nicht nur durch Hydrolyse mittels Chemikalien, sondern auch durch Fermenthydrolyse*) bilden sich in eiweißhaltigen Flüssigkeiten gleich wirkende hochmolekulare Spaltprodukte. Jedoch wechseln die verschiedenen Fermente in ihrer Spaltkraft erheblich. Deshalb wird sehr leicht der richtige Grad des Abbaus überschritten und es entstehen unwirksame Präparate.

Auch andere Autoren, so die R. Pfeiffersche Schule, M. Wassermann u. a. haben beobachtet, daß zuerst entstandene toxische Eiweißspaltprodukte durch weiteren Abbau nach und nach atoxisch zu werden pflegen.

Nach den heutigen Erfahrungen ist es nun keinesfalls mehr angängig, alle derartigen Eiweißspaltprodukte einfach unter dem Namen Peptone oder unter anderen allgemeinen Bezeichnungen zu subsumieren. Namentlich darf der allgemeine Sammelname „Peptone“ für die gut charakterisierbaren Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter nicht gebraucht werden, obschon manche Arten von Peptonen hochmolekulare Eiweißspaltprodukte enthalten. Kann man eine chemische Definierung der letzteren auch noch nicht durchführen, so vermag man sie doch mittels Dialyse von den niedriger molekularen, chemisch definierbaren, Krämpfe erregenden Spaltprodukten zu befreien und dann durch ihre biologischen Wirkungen zu charakterisieren; denn durch Injektion unserer höhermolekularen Spaltprodukte werden Krämpfe nicht veranlaßt. Wohl aber bewirken sie, in kleinen Dosen injiziert, etwas Temperatursteigerung, in größeren Temperatursturz, Atemverlangsamung und das charakteristische Bild reinen unkomplizierten Sopors. Doch auch tiefer Sopor geht zumeist ohne Schaden für die Versuchstiere vorüber und sie erholen sich relativ schnell, ja sie sind dann sogar weit leistungsfähiger als vorher.

Unserem an der physiologischen Ermüdung zweifellos sich mitbeteiligenden, künstlich, in vitro, aus Eiweiß abspaltbaren hoch-

*) Deshalb gelingt es auch öfters aus dialysierbaren Muskelpreßsäften unermüdeter Meerschweinchen und dem anderer Organe Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter zu erzielen. Können doch autolytische Vorgänge nach dem Tode nie vollkommen vermieden werden.

molekularen Produkte habe ich den vom griechischen κενόω abgeleiteten Namen Kenotoxin beigelegt:

Kenotoxin ist also das Giftspektrum der höhermolekularen Eiweißspaltprodukte, nach deren reichlicher Injektion Atemverlangsamung und erhebliche Temperaturerniedrigung eintreten. Sind die injizierten Dosen hoch genug, oder die Injektionen werden wiederholt, so verendet, wie schon früher erwähnt, das Versuchstier infolge von Atemstillstand.

Demgegenüber ist genuines, nicht abgebautes Eiweiß beinahe wirkungslos. Nochmals sei hervorgehoben, daß es doch wohl geradezu als Rückschritt bezeichnet werden müßte, wenn man das wohlgekennzeichnete Kenotoxin lediglich als den Peptonen zugehörig charakterisiert; sind doch die Peptone nicht nur in chemischer Hinsicht, sondern auch betreffs der biologischen Wirkungen recht verschiedene Gemische!

Um vielfach neuerdings geäußerte irrtümliche Anschauungen zu berichtigen, möchte ich an dieser Stelle festlegen, daß man nirgends in der Literatur auch nur andeutungsweise der Fragestellung begegnet: In welcher Beziehung stehen die hochmolekularen Eiweißspaltprodukte zur Ermüdung; noch viel weniger aber Andeutungen davon, daß man versucht habe, die Wirkung toxischer ermüdender Stoffe durch antikörperartige Substanzen aufzuheben, eine Fragestellung, die man als das Alpha und Omega der Kenotoxinforschung bezeichnen kann.

Alle früheren, zum Teil recht weit zurückliegenden Studien über Peptonimmunität, Antipepton u. a. sind ohne Rücksicht auf diese Fragestellung, ja von ganz anderen Gesichtspunkten behandelt worden.

Es handelte sich z. B. um die Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Pepton und die Behinderung dieses Phänomens (Spiro, Ellinger). Höhermolekulare Spaltprodukte des Körpereiweißes von Antigencharakter wurden nicht in Beziehung zur Ermüdung gesetzt und chemisch charakterisierbare Antikörper, die letztere im Sinne einer Entgiftung beeinflussen, hat man nicht gesucht und nicht aufgefunden. Als Ermüdungsstoffe galten, im Gegensatz zu unseren neueren Auffassungen, lediglich Endprodukte des Stoffwechsels, Milchsäure etc.

Das Kapitel über Maßmethoden mußte wegen Platzmangel fallen. Es sei auf meine Monographie „Ueber Ermüdungsstoffe“ (2. Aufl. bei Ferd. Enke, Stuttgart) hingewiesen. Dort ist dieses Kapitel erschöpfend behandelt.

Aktive Immunisierung, Abspaltung von Kenotoxin im Tierkörper.

Wird, wie schon früher erwähnt, kleinen Tieren, z. B. Mäusen, kenotoxinhaltige Flüssigkeit in geringen Dosen injiziert, so findet geringgradige Temperatursteigerung, nach Injektion höherer Dosen schnelles Herabgehen der Körpertemperatur, Temperatursturz statt. Die Tiere werden hierdurch nicht geschädigt, vielmehr erholen sie sich relativ schnell und überraschend gut, ja zumeist sind sie nach einer gewissen Zeit sogar leistungsfähiger als

Kurve 1.

Maus von 20 g.
50 g Belastung.
N o r m a l k u r v e.

Kurve 2.

Maus von 20 g. 50 g Belastung.
T o x i n k u r v e.
25 Stunden Latenzzeit nach
Injektion starken Toxins
(1 ccm).

Kurve 3.

Maus von 20 g.
50 g Belastung.
Aktive Immunität gegen
Kenotoxin.

vor der Injektion. Sie befinden sich im Zustande aktiver Immunität*) gegen Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter.

Werden dagegen sehr große Dosen des Kenotoxins injiziert, so erleiden die Zellen des Versuchstieres dauernde Schädigung. Das Tier ist dann, falls es nicht an Atemstillstand verendet, in den nächsten Tagen für Kenotoxin überempfindlich, jedenfalls empfindlicher als ein gleich großes, nicht injiziertes Kontrolltier. War die Dosis des injizierten Kenotoxins nicht ganz so hoch, so daß nur erheblicher Sopor dadurch veranlaßt wird, nicht aber dauernde Schädigung, so tritt nach vollkommener mehrtägiger Erholung ein Zustand der erhöhten Widerstandsfähigkeit gegen Kenotoxin und erhöhte Leistungsfähigkeit ein. Nach Injektion geringer Dosen ganz reinen Kenotoxins wird dagegen die Leistungsfähigkeit sehr schnell etwas erhöht.

Im Zustand derartiger aktiver Kenotoxinimmunität sind die Tiere ganz besonders lebhaft, die Körpertemperatur ist ein wenig erhöht, und nach Injektion von Kenotoxin verfallen sie nicht in den Zustand der Ermüdung eventuell des Sopors, wie gleichgroße Kontrolltiere. Besonders aber zeichnen sie sich durch ungewöhnliche Leistungsfähigkeit aus: mit dem Kymographion werden höhere Leistungswerte erzielt, wie von gleichgroßen und gleichgereizten Kontrolltieren (s. nebenstehende Kurve 3).

Zahlreiche instruktive mit Mäusen gewonnene Kymographionkurven sind meiner Monographie: Serologische Studien (Stuttgart, Ferd. Enke, 1905/06) beigegeben. Daselbst ist auch die angewendete Technik genau beschrieben.

Obschon das Injizieren ganz kleiner Dosen des reinen Kenotoxins symptomlos verläuft — höchstens tritt danach, wie schon erwähnt, geringe Steigerung der Körpertemperatur des Versuchstieres auf — gelingt der Nachweis des Auftretens und der schnellen Immunisierung doch relativ leicht, da die entsprechende, schnell eintretende erhöhte Leistungsfähigkeit mittels der Kymographionkurve nachgewiesen werden kann. Ich bin geneigt, die nach anfänglicher körperlicher, sowie geistiger Anstrengung auch beim Menschen zu beobachtende, etwas größere Leistungsfähigkeit ebenfalls als aktive Kenotoxinimmunisierung aufzufassen, entsprechend der geringen Menge Kenotoxin, das sich bei der ersten erheblichen Leistung schnell bildet und vorübergehend immunisiert. Werden dann die Leistungen wiederholt, so stellt sich allmählich Ermüdung ein.

Wenn bei Kymographionversuchen einige Induktionsschläge durch den Körper des Versuchstieres gegangen waren, zo zeichnete es nach einer gewissen Latenzzeit bei gleicher Reizung hochwertigere Kurven. Aehnlich trat nach Injektion geringer Mengen von Chemikalien, z. B. von kolloidalem Palladium, Zyankalium, von Blausäure usf., aktive Immunisierung ein. Die Versuchstiere zeigten sich nach vollkommener Erholung dann gegen das Kenotoxin resistenter als nicht vorbehandelte.

Es wird also nach Injektion kleiner Mengen von Chemikalien der Zellstoffwechsel so beeinflußt, daß sich Kenotoxin vom Organ-

*) Es erschien nötig, auch hier den Begriff der aktiven Immunisierung einzuführen, denn nur hierdurch werden eine Reihe interessanter und scheinbar paradoxer Erscheinungen unserem Verständnisse erschlossen.

eiweiß abspaltet, d. h. also die Versuchstiere sind bald nach der Injektion eine Zeitlang gegen Kenotoxin aktiv immun. Sehr überraschend ist das Eintreten einer solchen Wirkung des aus Bakterieneiweiß im Organismus des Versuchstieres sich abspaltenden Kenotoxins. Wird z. B. von Zeit zu Zeit eine untertödliche Menge Tuberkulin zwei gleichen Mäusen, von denen die eine mit Antikenotoxin immunisiert worden ist, subkutan injiziert, so gerät die unvorbehandelte Maus nach und nach in schweren Ermüdungssopor, die immunisierte nicht. Es hatte sich zweifellos aus dem Tuberkelendotoxin ein hochmolekulares Eiweißspaltprodukt abgespalten und die Kenotoxinwirkung veranlaßt. Die injizierte Maus ging auch nicht zugrunde, sondern erholte sich, genau wie sonst auch durch Kenotoxinwirkung soporös gewordene Mäuse. Ebenso verlaufen die Injektionsversuche mit kleinen untertödlichen Dosen von Chemikalien, welche Abspaltung von Kenotoxin aus dem Körpereiweiß des Versuchstieres veranlassen. Wird mit Antikenotoxin immunisierten Mäusen genau dieselbe Dosis der betreffenden Chemikalien — Blausäure, Arsenik, Phosphor, kolloidale Metalle — injiziert, so werden sie nicht soporös, ein Beweis dafür, daß sie immun sind gegen Kenotoxin, welches durch die Chemikalien im lebenden Körper abgespalten wurde. Der Verlauf eines derartigen Injektionsversuches mit untertödlichen Dosen von Blausäure ist im technischen Anhang der Monographie „Ueber Ermüdungsstoffe“ so genau beschrieben, daß eine Nachprüfung für gewandte Biologen nicht allzu schwierig ist.

Sehr instruktive Demonstrationsversuche nach dieser Richtung kann man bei Mäusen anstellen, die längere Zeit von Radiumstrahlen getroffen werden.

Wird von zwei gleich großen und gleich munteren Mäusen die erste mit einem der weiter unten beschriebenen Hemmungskörper injiziert und werden beide Tiere dann den Strahlen ausgesetzt, so kann man nach kürzerer oder längerer Zeit, je nach der Stärke der Bestrahlung, Temperaturdifferenzen zwischen beiden Tieren beobachten. Die nicht vorbehandelte Maus hat viel niederere Temperatur als die vorbehandelte.

Auch bei diesen Versuchen stellte es sich heraus, daß beeinflußbare Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter nur bei einer bestimmten Dosierung entstehen.

Hierher gehören übrigens mannigfache Erscheinungen, auf welche verschiedene Forscher gestoßen sind, für welche eine plausible Erklärung ausstand.

So z. B. trat gesteigerte Antikörperbildung nach Applikation geringer Mengen von Chemikalien auf.

Meines Erachtens ist der Vorgang folgender:

Infolge der Injektion von Chemikalien wird aus dem Körpereiweiß Kenotoxin abgespalten und letzteres führte zu aktiver Kenotoxinimmunität.

Mir schien es zweckmäßig, gerade diese Art der erhöhten Resistenz, der gesteigerten Antikörperbildung als erhöhte Leistung des Zellprotoplasma, als Protoplasmaaktivierung, zu bezeichnen.

Es wird damit angedeutet, daß es sich um einen allgemeinen physiologischen Vorgang handelt und nicht etwa um einen Teilvorgang, als den ihn der Spezialforscher anzusehen nur zu oft geneigt ist.

Außerordentlich interessante Versuche stellte u. a. nach dieser Richtung hin TROMMSDORFF an. So fand er, daß kurzdauernde Muskelanstrengungen die Antikörperbildung begünstigen. Vielleicht ist auch die besonders von LÜDKE beobachtete gesteigerte Antikörpervermehrung, die nach Injektion von Antipyreticis eintritt, ähnlich aufzufassen.

Jüngst hat POPIELSKI ebenfalls darauf hingewiesen, daß nach dem Injizieren der mannigfachsten Chemikalien stark wirkende Substanzen, jedenfalls Eiweißabkömmlinge aus den Körperelementen, selbst entstehen. POPIELSKI studierte vor allem das hierbei auftretende Vasodilatin.

Die Studien POPIELSKIS sind von unserem Standpunkt aus zu begrüßen; denn es wird damit die neue Tatsache der Abspaltung eigentümlicher Substanzen durch die Wirkung von Chemikalien auf das Organeiweiß bestätigt. Daß natürlich, je nach der Dosierung und der Art der injizierten chemisch different wirkenden Stoffe, außer den von uns beschriebenen noch andere recht verschiedene Spaltprodukte aus dem Körpereiweiß entstehen, ist erklärlich, und es wird anhaltender Studien bedürfen, bevor die Abspaltungsprodukte alle isoliert und beschrieben sind.

So wirkt ja z. B. das Vasodilatin durchaus anders als unser höher molekulares Spaltprodukt, das Kenotoxin.

Um übrigens reine Kenotoxinwirkung zu erzielen, muß durchaus mit Dosen von Chemikalien, die unter der Schwelle der direkten Giftwirkung liegen, wiederholt injiziert werden (S. 1508).

Sollen zugleich Antikörperversuche mit angestellt werden, so ist der Temperaturabstieg bei beiden Tieren sorgfältig und ununterbrochen zu verfolgen, damit nicht der richtige Zeitpunkt für eine Neuinjektion übersehen werde.

DOLD hat neuerdings in interessanten Versuchen wäßrige Extrakte aus Organen, also Autolysate, durch normales Serum entgiftet. Er erörtert die Möglichkeit, daß auch während des Lebens Zell- und Organgifte auftreten, die durch das Blut unwirksam gemacht werden.

So nähert sich DOLD der von mir auf Grund früherer Befunde ausgesprochenen Ansicht, daß das Blut im lebenden Organismus *Antikörperträger* für die intra vitam entstehenden Ermüdungsgifte ist.

Jedenfalls muß auch hier mittels sorgfältiger *Trennungen* und *Differenzierungen* der Autolysatgemische weiteres Licht verbreitet und derartige Widersprüche beseitigt werden, wie sie in den Versuchen von CESA BIANCHI, welcher ebenfalls mit Autolysaten in der letzten Zeit arbeitete, zutage getreten sind.

Werden *Gemische* injiziert, also *höhermolekulare und niedermolekulare* Eiweißspaltprodukte der Autolysate, so verlaufen die Absättigungsversuche, je nach dem wechselnden Gehalt an zahlreichen, besonders auch ganz unterschiedlich wirkenden, Eiweißspaltprodukten natürlich verschieden. Unter Umständen sind dann die Antikörpertiere überempfindlich und gehen leichter zugrunde als ungeschützte (s. S. 1512).

Auch aus Pollen im Körper entstehende Spaltprodukte können durch normales Serum im Sinne der Entgiftung beeinflußt werden. So

wirkt zweifellos normales Pflanzenfresserserum, in dem, wie ich nachweisen konnte, zur Zeit der Gräserblüte die Schutzstoffe angereichert sind (Graminol), beim Heufieber sehr günstig.

Chemotherapeutische Beeinflussungen des Kenotoxingiftspektrums und Herstellung der Hemmungskörper in vitro.

Der Vorstellung Ehrlichs, daß die Toxin-Antitoxinwirkung einer chemischen Bindung zu vergleichen ist, dürften sich wohl zurzeit die allermeisten Forscher zuneigen. Allerdings war es bisher nicht möglich, die hier in Betracht kommenden Toxine und Antikörper genau zu definieren.

Nun ist von mir schon seit längerem hervorgehoben worden, daß die Verhältnisse auf dem Gebiete der toxinartig wirkenden Eiweißspaltprodukte und der sie entgiftenden Substanzen viel einfacher und durchsichtiger liegen. Vor allem konnte gezeigt werden, daß aus Eiweiß aceton- und toluollösliche Substanzen gewonnen werden können, durch welche die höhermolekularen Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter entgiftet werden.

Diese antikörperartig wirkenden Stoffe, Antikenotoxine, habe ich, um über ihre Wirkungsart zunächst nichts zu präjudizieren, unter dem Sammelnamen der Retardine, Hemmungskörper, zusammenfaßt.

Es gelang mir sogar, einen derselben in größerer Menge kristallisiert zu gewinnen, so daß dessen chemische Definierung durchgeführt werden konnte.

Zweifellos ist aber hiermit der Anfang gefunden, derartige das Ermüdungsgiftspektrum entgiftende, daher physiologisch und pathologisch außerordentlich wichtige Stoffe unserer Kenntnis näher zu bringen.

Wie schon wiederholt erwähnt, gelang es zwar, durch Injektion von Versuchstieren, z. B. von Pferden, antikenotoxinhaltiges Serum zu gewinnen, aber doch immer nur von geringem Hemmungskörpergehalt. Erhebliche Anreicherung des Antikenotoxins gelingt nicht.

Auch Fällungsversuche der schwachen Kenotoxinimmunsera mit Neutralsalzen gaben unbefriedigende Resultate. Doch stellte sich heraus, daß beim Dialysieren der Sera das Wirksame, das Antikenotoxin, reichlich ins Dialysatwasser überging.

Wurde dann das zur Trockene gebrachte Dialysatwasser mit Toluol oder Aceton extrahiert und das Extrahierte getrocknet, so erhielt man ein recht wirksames Testpräparat, von dem bereits Teile eines Milligramms genügten, um eine Maus gegen beträchtliche Kenotoxinwirkungen zu schützen.

Später wurde gefunden, daß aus einem kurz gekochten Gemisch von Eiweißlösung, Natronlauge und Wasserstoffsuperoxyd durch Acetonextraktion ein durchaus gleich wirkendes Präparat zu erzielen ist.

Allerdings war zunächst die Ausbeute auch nur eine ganz minimale. Es bedurfte hierzu außerordentlich großer Mengen von Eiweiß als Ausgangsmaterial.

Ferner stellte sich heraus, daß aus Rückständen nach Verarbeitung gewisser Pflanzenteile, z. B. der Zuckerrübe u. a., toluol- und acetonlösliche, aus wasserfreiem Aether kristalli-

sierbare Substanzen zu gewinnen sind, durch welche das Kenotoxinspektrum ebenfalls entgiftet wird.

Eines dieser Präparate wurde nach mehrfachem Umkristallisieren als $C_2H_4\left\langle\begin{matrix}CO\\ \\CO\end{matrix}\right\rangle NH$, als Succinimid, erkannt. Es darf zweifellos noch nicht als das wirksamste dieser das Kenotoxingiftspektrum entgiftenden Retardine angesehen werden. Immerhin vermag nunmehr zielbewußte chemotherapeutische Forschung auf diesem Gebiete festen Fuß zu fassen.

Wir selbst nehmen an, daß die leicht ersetzbaren Wasserstoffe der Verbindung das entgiftende Agens sind. Auch dürften die Beziehungen der Verbindung zum Pyrrol und damit zum roten Blutfarbstoffe beachtenswert sein. Uebrigens sind wir damit beschäftigt, höhermolekulare Präparate synthetisch darzustellen und hoffen mit der Zeit auch noch die wirksameren Retardine in die Hand zu bekommen und zu charakterisieren.

Neuerdings hat Weichardt & Schwenk in Verfolg dieser Studien gefunden, daß Guanidinderivate ebenso wirken, wie das Succinimid. Es scheint die entgiftende Wirkung der antikörperartig wirkenden Präparate von der Gegenwart eines mit zwei Wertigkeiten an Kohlenstoff gebundenen Stickstoffatoms abhängig zu sein.

Beziehungen der Kenotoxinforschung zur Eiweißüberempfindlichkeit.

Von den meisten Autoren wird wohl jetzt die Eiweißanaphylaxie als parenteraler Verdauungsvorgang aufgefaßt. Diese Ansicht wurde in Deutschland schon seit Jahren in Anlehnung an den Pfeifferschen Endotoxinbegriff entwickelt. Das allbekannte bakterizide Experiment übertrug Weichardt[2] im Jahre 1902 zuerst auf Körpereiweiße. Er ließ frisches cytolytisches Serum von Tieren, die mit Syncytialzelleneiweiß behandelt worden waren, in vitro bei 37° stundenlang auf Syncytialeiweiß einwirken und gewann auf diese Weise starkwirkende, wasserlösliche Gifte. Vor allem zeigte das weitere Studium des bei der Anaphylaxie in Frage kommenden Giftspektrums, daß bei parenteraler Verdauung von Eiweiß in vitro Eiweißspaltprodukte entstehen. Werden die höhermolekulären dieser Eiweißspaltprodukte von den weniger hochmolekularen durch Dialyse gereinigt, so erhält man, wie das früher schon beschrieben wurde, nach raschem Verdunsten des auf dem Dialysator Zurückgebliebenen bei 30° gelbe in Wasser lösliche Schuppen, deren Lösung, frisch injiziert, das typische Bild der Kenotoxinvergiftung hervorruft. Ganz ähnliche Teilsymptome: Temperatursturz, Atemverlangsamung, Sopor, beobachtet man auch bei gewissen Formen der Eiweißanaphylaxie. Verf. hat daher seinerzeit[43] die Vermutung ausgesprochen, daß das Giftspektrum, welches bei parenteraler Verdauung den Anaphylaxiesymptomenkomplex auslöst, genau dieselben Teilgifte mit enthalten müsse, wie die schon früher von ihm beschriebenen hochmolekularen Eiweißspaltprodukte. In der Tat konnte später gezeigt werden, daß, wie nach parenteraler Verdauung von Eiweiß mit cytolytischen Antikörpern, ebenso auch nach parenteraler Verdauung mit bekannten Fermenten (Pepsin, Trypsin, von Fistelhunden) ähnlich wirkende toxische Produkte ent-

stehen. SCHITTENHELM & WEICHARDT[2] trennten durch Dialyse wiederum die höhermolekularen im Dialysator zurückbleibenden Spaltprodukte von den niederen ab.

Es stellte sich hierbei heraus, daß es mit Hilfe von Fermenten und cytolytischen Antikörpern bei weitem schwieriger ist, bestimmte hochmolekulare Eiweißabbaustufen zu erzielen, wie mit Alkalien und Säuren. Bei fermentativen Spaltungsmitteln geht nämlich leicht ein zu weitgehender Abbau bis zu wenig oder gar nicht mehr wirksamen niedrigmolekularen Spaltprodukten vor sich. Auf diesem Gebiete begegnen sich übrigens die Erfahrungen der beiden Autoren mit denen von R. PFEIFFER & BESSAU auf bakteriellem Gebiete. Auch diese sahen in einem weiteren Abbau durch einen bakteriziden Antikörper die Zerstörung der Wirksamkeit ihrer Endotoxine. Es liegt auf der Hand, daß gerade der Kenotoxinanteil des Giftspektrums, als hochmolekularer, besonders leicht durch weiteren Abbau in weniger hochmolekulare Bestandteile zerlegt wird. Daß dieser Kenotoxinanteil übrigens in allen Endotoxinspektren, also auch in den bakteriellen, vorkommt, hatte Verf. schon früher mittels biologischer Versuche festgestellt.

Durch einen monatelang fortgeführten Immunisierungsversuch konnte gezeigt werden, daß ein im N-Gleichgewicht eingestellter Hund sich besonders rasch und vollständig gegen die Wirkung der höhermolekularen Eiweißspaltprodukte immunisiert hatte und nach weiteren Injektionen nicht mehr mit Temperaturerniedrigung und Sopor reagierte. Die Gewöhnung an die weniger hochmolekularen Spaltprodukte dagegen war auch nach monatelanger Injektion gering.

An dieser Stelle darf eine Art von Ueberempfindlichkeit nicht übergangen werden, die mittels Reinpräparaten von Kenotoxin und Antikenotoxin studiert werden kann. Der mit Anaphylaxie Beschäftigte hat allerdings selten Gelegenheit, dieselbe in voller Reinheit zu beobachten:

Wie wir im vorigen Kapitel schon gesehen haben, ist der Zellstoffwechsel so zu beeinflussen, daß das Tier entweder im Sinne gesteigerter Resistenz oder gesteigerter Ueberempfindlichkeit reagiert.

Bei den mit dem Reinkenotoxin injizierten Tieren tritt nach relativ kurzer Latenzzeit Körpertemperaturerniedrigung, Atemverlangsamung und Sopor ein. War jedoch das zum Versuche dienende Kenotoxin nicht hinreichend gereinigt, oder bei langsamer Herstellung nicht mehr unzersetzt, enthielt es neben dem hochmolekularen Toxin noch reichlich einfachere Spaltprodukte des Eiweißes oder giftige Zersetzungsprodukte des Kenotoxins, so traten vorwiegend durch antikörperartige Einwirkung nicht mehr beeinflußbare schwere, unter Umständen deletäre Symptome bei den Tieren in Erscheinung: Krämpfe, Lähmungen, Blutdruckerniedrigung, ausgebreitete Oedeme usw.

Nun zeigte sich, daß die gegen Kenotoxin passiv immunisierten Tiere gegen diese deletären Giftkomponenten weit empfindlicher sind als die unvorbehandelten. Während die letzteren zunächst durch die Wirkung des zugleich mit vorhandenen Kenotoxins in Sopor verfallen und dadurch etwas geschützt werden, treten die Wirkungen der deletären Komponenten, z. B. Krämpfe, bei den gegen Kenotoxin immunisierten Tieren, bei welchen also die schützende Wirkung

des lähmenden Kenotoxins ausgeschaltet ist, bei weitem schneller und heftiger ein. Es kam vor, daß die immunisierten Tiere infolge der Wirkung von sehr deletären Komponenten der Eiweißspaltprodukte in Krämpfen schnell verendeten, während die vor dem Versuche nicht immunisierten, in schwerem, schützendem Kenotoxinsopor liegenden, sich unter Umständen nach Abklingen des Sopors wieder erholten. Derartige Versuche sind leicht auszuführen mit dem Pepton e carne Merck, welches man als mit vielen niedermolekularen, teilweise sehr deletären Spaltprodukten vermischtes Kenotoxin auffassen kann. Injiziert man z. B. hiervon je 0,1 g zwei mittelgroßen Mäusen, von denen die eine am Tage vorher mit Antikenotoxin immunisiert wurde, so ist diese am nächsten Tage tot, während die unvorbehandelte sich von dem zunächst eintretenden schweren Sopor wieder erholt hat.

Nach alledem ist es durchaus plausibel, daß in gewissen Stadien der Eiweißimmunisierung ein ganz ähnlicher Vorgang stattfindet, nämlich die Bildung eines Antikörpers gegen das hochmolekulare, wenig deletäre und, da es Sopor veranlaßt, gegen tödliche Komponenten der gebildeten Giftgemische schützende Kenotoxin.

Wir haben eine Analogie zu den Versuchen Besredkas, der Tiere durch Narkose gegen die heftigen Anaphylaxiesymptome schützte. Kraus & Biedl erklären diesen Schutz mit Herabsetzung der Erregbarkeit des Zentralnervensystems.

Nochmals sei daher hervorgehoben, daß die wenig deletären, höhermolekularen, Ermüdungserscheinungen erregenden Substanzen unter Umständen dem Organismus als Schutzeinrichtung dienen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß einem derartigen Kenotoxinschutz auch bei physiologischem Geschehen eine gewisse Bedeutung zukommt.

Man kann also mittels vorsichtiger Hydrolyse von Eiweiß Produkte herstellen, mit denen Symptome der Eiweißanaphylaxie zielbewußt hervorgerufen werden können.

Wie ich aus den neuerdings erschienenen Vorlesungen von Behring „Einführung in die Lehre der Infektionskrankheiten“ ersehe, sind einige meiner Ausführungen durchaus falsch aufgefaßt worden. Nimmt v. B. doch an, ich hätte die Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter mit den Anaphylaxiegiften oder den bei parenteraler Verdauung von Bakterienleibern entstehenden Giften identifiziert.

Demgegenüber stelle ich fest, daß nach den angeführten Versuchen hochmolekulare Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter nur einen Teil der Anaphylaxiegiftspektra bilden.

Je nach der aufgespaltenen Eiweißart sind aber in diesen Giftspektren noch eine Reihe ganz anders wirkender, meist höchst deletärer, oft durch Dialyse von unseren Eiweißspaltprodukten abzutrennender anderer toxischer Substanzen.

Ueber Leistungsbeeinflussungen beim Menschen.

Messungen der Leistungsfähigkeit des Menschen sind bekanntlich außerordentlich viel schwieriger durchführbar, als die bei Tierversuchen und fallen unter den strengsten Kautelen selten exakt aus. Beim Tiere kann man quantitativ genau dosierte Reize in Anwendung bringen, beim Menschen sind die Verhältnisse, wenn es sich um Bestimmung der Gesamtleistung handelt, außerordentlich viel kompli-

zierter, und es ist die Wahrscheinlichkeit von allerhand Fehlerquellen überaus groß. Daher darf es nicht wundernehmen, wenn in streng wissenschaftlichen Kreisen viele Ergebnisse der sogenannten Ermüdungsmaßmethoden von vornherein abgelehnt werden.

Das suggestive Moment ist ja kaum jemals ganz auszuschalten. Dieses Kunststück gelingt einzig und allein nur dann, wenn das Versuchsindividuum vollkommen im unklaren darüber bleibt, worauf es beim Versuche überhaupt ankommt. Denn es kann selbst ein sehr willenstarker Experimentator beim Autoexperiment die Suggestion nie ganz ausschließen!

Ein zweites Moment, welches Ungleichmäßigkeiten bedingt, besteht darin, daß zumeist das so notwendige, vorher wochenlang durchzuführende Training ein ungenügendes ist.

Nach Lektüre des Kapitels über aktive Immunisierung wird man übrigens die Schwierigkeit, eine gleichbleibende Standardleistung zu erzielen, für durchaus begreiflich finden. Dort wurde des genaueren auseinandergesetzt, daß nicht allzugroße Kenotoxinmengen nach einer gewissen Latenzzeit im lebenden Organismus gesteigerte Leistungsfähigkeit bedingen. Diese Latenzzeit richtet sich ja im allgemeinen nach der Menge des einverleibten oder des im Organismus selbst gebildeten Kenotoxins. Wir sahen, daß nach Einverleibung kleiner Mengen die Latenzzeit bis zur Mehrleistung eine überaus kurze, der Effekt aber auch nur ein geringer ist. Werden dagegen größere Quantitäten des Kenotoxins injiziert, so ist auch die Latenzzeit länger, der Mehrleistungseffekt ein entsprechend größerer.

Jeder Immunisator weiß nun, daß diese Größen keine ganz konstanten sind, sondern je nach der Tierspecies, dem Alter, ja nach der Individualität und nach äußeren Einflüssen großen Schwankungen unterliegen. Es werden also auch bei Versuchsreihen an untrainierten Personen oft Mehr- und Minderleistungen eintreten, die dem mit derartigen Verhältnissen nicht Vertrauten unerklärlich sind.

Nur bei einer wochenlang bis zu einer, zu bestimmter Tagesstunde ausgeführten Maximalleistung trainierten Versuchsperson, die über den Zweck des Versuches nicht unterrichtet ist, gelingt es also, nahezu gleichbleibende Standardleistungen zu erzielen, von denen aus erst durch exakt bestimmte Versuchsanordnungen veranlaßte Leistungsergebnisse beurteilt werden können.

Was die Zuverlässigkeit der Methoden, Leistungsfähigkeit am Menschen festzustellen, anlangt, so steht noch immer die mit dem klassischen Mossoschen Ergographen zu erreichende mit Recht im Vordergrunde.

Bekanntlich besteht der Ergograph aus einer über Rollen geleiteten Schnur, an der ein Gewicht hängt, welches im Takt des Metronoms von dem mit einem breiten Metallring armierten rechten Mittelfinger der Versuchsperson hoch gehoben werden soll, und zwar maximal. Zunächst ist man imstande, große Hubhöhen zu bewirken, nach und nach werden die Ausschläge kleiner und sinken zuletzt auf Null. Die hierbei gewonnene Kurve gibt die Hubhöhen des Gewichtes in Millimetern an, so daß die Gesamtleistung mit Leichtigkeit in Kilogrammeter umgerechnet werden kann.

Eine zweite Methode, die Leistungsfähigkeit am Menschen zu messen, beruht auf der Beobachtung, daß die Sensibilität der Haut bei Ermüdung vermindert wird, was sich durch die Zunahme

der Maximaldistanz nachweisen läßt, d. i. die Entfernung, in der die Berührungspunkte zweier naher Hautstellen soeben zwei Ortsvorstellungen erwecken (FECHNERsche Raumschwelle). Es werden also bei geschlossenen Augen des Versuchsindividuums zwei Zirkelspitzen (Aesthesiometer) an einer feinfühlenden Hautstelle in ermüdetem Zustande der Versuchsperson weiter voneinander aufgesetzt werden müssen, um als Doppelberührung zweier Spitzen genau vermerkt zu werden. Diese Methode eignet sich besonders zu Massenuntersuchungen, und wurde namentlich von GRIESBACH bei seinen zahlreichen schulhygienischen Arbeiten benutzt. Es würde zu weit führen, auf noch andere weniger wichtige physiologische Methoden hier einzugehen.

Für meine eigenen Untersuchungen haben sich die genannten zwei Methoden als nicht ganz ausreichend erwiesen, weil es notwendig ist, im Anschluß an die Kymographionversuche bei Tieren zum Zweck der Kenotoxinstudien, auch beim Menschen einen möglichst großen Teil der Körpermuskulatur zu den Leistungen heranzuziehen.

Die für diesen Zweck ersonnene Ermüdungsmaßmethode besteht in folgendem:

Die Versuchsperson nimmt in jede Hand eine 2—5 kg schwere Hantel und dreht sie bei horizontal vorwärts gestreckten Armen nach dem Pendelschlage einer Sekundenuhr oder des Metronoms um ein Viertel des Kreisbogens nach außen und dann wieder nach innen. Zugleich hebt sie, ebenfalls im Sekundentakte, abwechselnd den rechten und dann wieder den linken Fuß bis zur Kniehöhe. Schon nach 20 bis 30 Sekunden wird die anfangs spielend leichte Uebung schwieriger, und plötzlich sinken die Arme infolge hochgradigster Ermüdung. Dieser Zeitpunkt, welcher durch Zählen der Sekunden genau festgestellt werden kann, gibt nach meiner Erfahrung die Stärke des vor der Uebung bereits vorhandenen Ermüdungsgrades ebenso sicher an, wie die Ergographenkurve. Ueberdies hat diese Hantelfußübung den Vorteil, daß in einer recht großen Anzahl von Muskeln Toxin gebildet wird, also ungleich mehr als bei Ergographenversuchen, wo ja nur eine Gruppe der Vorderarmmuskulatur in Tätigkeit tritt.

Diese Hantelfußübung hat allerdings, genau wie die Ergographenmethode, nur Wert, wenn der Ausübende vorher sehr sorgfältig trainiert ist, und wenn sekundäre Störungen, namentlich Beeinflussungen suggestiver Natur, vollständig ausgeschlossen werden.

Aus einer größeren Reihe von Versuchen, die unter diesen Kautelen an gut trainierten Versuchspersonen ausgeführt wurden, ging etwa folgendes hervor:

Nach der einmaligen, bis zur vollkommenen Ermüdung fortgesetzten Hantelfußübung ist das Ergebnis der nach 20 bis 30 Minuten wiederholten gleichen Uebung eine etwas größere Leistung, und zwar meines Erachtens weil, wie schon erwähnt, durch die erste Anstrengung etwas Kenotoxin im Körper entstanden ist, welches nach kurzer Zeit geringe aktive Immunität veranlaßt. Weitere Wiederholungen der Hantelfußübungen ergeben dann deutliche Herabminderung der Leistungsfähigkeit, zeigen also mehr und mehr überhandnehmende natürliche Ermüdung an. Sind dagegen der trainierten Versuchsperson am Tage vorher kleine Mengen des Antikörpers in

die Subcutis einverleibt, so ergibt sich eine über die alltägliche wesentlich gesteigerte Leistungsgröße. Dieselbe macht sich auch während der nächsten 20 bis 30 Stunden noch geltend und verschwindet erst dann allmählich. Es dürfte der dabei im Körper sich vollziehende Vorgang folgender sein: Kleine Mengen des inkorporierten Antikörpers unterstützen den Organismus in seiner Fähigkeit, die bei der Hantelfußübung sich bildenden Ermüdungsstoffe (Kenotoxin) zu entgiften, so daß volle Ermüdung erst später als bei der Standardleistung eintritt.

Ob sehr hochgradige Beeinflussung der Leistungsfähigkeit durch antikörperhaltige Präparate überhaupt möglich ist, läßt sich vor der Hand nur vermuten, da die zurzeit zu erzielenden noch immer nicht so hochwertig, wie es wünschenswert ist, ausfallen. Vielleicht gelingt es später, wenn für diese Forschung größere Mittel zur Verfügung stehen, ganz ideale hochwertige Präparate aus entsprechend viel Ausgangsmaterial herzustellen.

Eine weitere für unsere Zwecke brauchbare Methode der Ermüdungsmessung besteht darin, daß Schüler zu Anfang und zu Ende des Unterrichts schriftliche Aufgaben lösen.

Die Schnelligkeit und Sicherheit dieser Lösungen lassen erfahrungsgemäß gewisse Schlüsse auf deren Ermüdungszustand zu, namentlich dann, wenn die Versuche mit großer Vorsicht angestellt und unter peinlichen Kautelen von erfahrenen Schulhygienikern überwacht werden*).

Nach dieser Methode ging unter anderem der Berliner Schulhygieniker Fr. Lorentz vor: Er ließ eine bestimmte Zahl von Schülern, angeblich zum Zweck der Platzversetzung, damit Maximalleistungen gewährleistet werden, nach 5-stündigem Unterricht Rechenaufgaben lösen und berechnete resp. verglich die Schnelligkeit bei der Lösung gleicher Aufgaben, die Fehlerzahl und die von den Schülern gemachten Korrekturen mit den Leistungen zu Anfang des Unterrichts.

Während sich nun leicht feststellen ließ, daß die Leistungen der Schüler nach 5-stündigem Unterricht, sowohl was Schnelligkeit als auch die Qualität anlangt, wesentlich herabgemindert ausfallen, findet z. B. am 30. Juni 1909 Lorentz, der nach dem Frührechnen in der Klasse mittels eines Handsprays, angeblich, um die Luft zu bessern, Antikenotoxinlösung (1-proz.) im Klassenzimmer reichlich verstäubt hatte, die Leistungen trotz des vorhergehenden 5-stündigen Unterrichts als erheblich gebessert; denn

1) die Geschwindigkeit im Rechnen war gestiegen, und zwar um 50 Proz.;

2) die Fehlerzahl und die der Korrekturen hatte nach dem 5-stündigen Unterricht doch noch abgenommen.

3) einzelne Schüler, die sonst am Ende des Unterrichts schlaff und müde wurden, hatten bei dem zweiten Rechnen, also nach 5-stündigem Unterricht, einen höheren Platz erzielt, als am Morgen.

---

*) Sikorski, Burgerstein, Höpfner und Laser bedienten sich dieser Methode. Allzusehr auf Einzelheiten des großen Spezialgebietes hier einzugehen, würde jedoch zu weit führen. Kräpelin hat in einer Monographie (Leipzig, Fischer, 1894) diesen Gegenstand vom Standpunkte des Psychiaters aus eingehend behandelt.

Später hat LORENTZ diese Versuche sehr oft mit gleichem Erfolge wiederholt. Seine Erfahrungen legte er nieder in einer Arbeit in Nr. 1 der Zeitschrift für Schulgesundheitspflege (Hamburg, Leop. Voss, 1911), welche als Monographie bei demselben Verlage gesondert erschienen ist.

Zu ähnlichen Resultaten kam auch MARX LOBSIEN in Kiel, der an sich selbst derartige Untersuchungen angestellt hat. Er berichtet darüber in einer Monographie, die 1912 bei Herm. Beyer Söhne in Langensalza erschienen ist.

Vorkommen des Kenotoxins in Exkreten und anderweiten Eiweißderivaten.

Höhermolekulare, nicht dialysable Bestandteile des Urins sind bereits früher nach verschiedenen Richtungen hin untersucht worden. Allerdings war bis dahin eine direkte chemische Definierung dieser Bestandteile noch nicht möglich.

Es war naheliegend, die in den früheren Kapiteln aufgestellten Kriterien auch auf diese hochmolekularen Stoffe anzuwenden und festzustellen, ob irgendwelche Beziehungen zu unseren Ermüdungssubstanzen bestünden.

Sowohl mir als auch später GELLHORN ist es gelungen, aus dem Harn Ermüdeter und aus dem Urin von an bestimmten Darmerkrankungen leidenden Säuglingen durch unsere Methodik, nach schnellem Dialysieren die chemisch definierbaren Substanzen zu beseitigen und die hochmolekularen Stoffe des Urins zu isolieren. Wurden diese Mäusen injiziert, so trat bei unvorbehandelten Tieren volle Kenotoxinwirkung ein: Temperaturerniedrigung, Atemverlangsamung, Sopor, bei mit Antikenotoxin vorbehandelten nicht.

Die Darstellung reinen Kenotoxins aus Menschenharn ist allerdings nicht einfach und gelingt nur bei raschem Arbeiten. Leichter ließen sich Präparate mit reichlicherem Kenotoxingehalt aus den Exkrementen gut fliegender Vögel, z. B. der Tauben, gewinnen.

In jüngster Zeit hat LÖWE am HOFMEISTERschen Institute und in der psychiatrischen Klinik zu Leipzig die Harnkolloide von Epileptikern und Geisteskranken untersucht. Er weist ebenfalls darauf hin, daß es notwendig ist, hier Isolierungen und Differenzierungen der verschiedenen Urinbestandteile vorzunehmen. Das einfache Injizieren des Harns in die Blutbahn, wie es als Grundlage für den BOUCHARDschen urotoxischen Koeffizientien dient, wird mit Recht abgelehnt.

Schon früher nahmen einige Forscher an, daß giftige Stoffe in der Exspirationsluft, eventuell im Atemkondenswasser, vorkommen. Diese Behauptung fand bekanntlich starken Widerspruch.

Auch aus unseren Experimentaluntersuchungen ergab sich, daß in der Tat in der Ausatemluft Substanzen vorkommen, die, kleinen Tieren in genügend großer Menge injiziert, Ermüdung derselben hervorrufen. Stark giftig wirkten diese Substanzen nicht.

Man darf wohl vermuten, daß die scheinbar toxischen Wirkungen nicht isotonischer Lösungen, welche injiziert wurden, frühere Untersucher, die stark deletäre Wirkungen sahen, getäuscht haben. Diese uns bekannte Fehlerquelle konnte natürlich leicht vermieden werden.

Der isotonische Dialysatrückstand der bei niederer Temperatur im hohen Vakuum schnell konzentrierten Atemwässer sowohl von Tieren als auch von Menschen war also, kleinen Tieren injiziert, von deutlich ermüdender Wirkung. Wurde die Injektion wiederholt, so trat unter Temperatursturz Sopor und Verlangsamung der Atmung ein — ganz wie bei Tieren, denen aus Eiweiß abgespaltenes Kenotoxin injiziert worden war. Da derartige Wirkung bei mit Antikenotoxin vor dem Injizieren gut immunisierten gleichgroßen Kontrolltieren ausblieben, so war der Beweis dafür erbracht, daß im Ausatemwasser hochmolekulare Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter vorkommen.

Ob diese Substanz als mit nach außen gerissenes Exkret der Respirationsorgane aufzufassen ist, oder ob man sie als ein durch Fermentwirkung abgebautes höhermolekulares Eiweißspaltprodukt anzusehen hat, kann natürlich ohne weiteres nicht entschieden werden.

Wie man bei gewissen Vorsichtsmaßregeln genügende Mengen reinen Ausatemkenotoxins gewinnen kann, und wie damit überzeugende biologische Versuche und Kontrollversuche angestellt werden, ist in meiner Monographie „Ueber Ermüdungsstoffe", Stuttgart, Ferd. Enke, S. 70—72, eingehend beschrieben.

Da ein derartiger Versuch mit Ausatemwasser, welches in verdünnten wässerigen Lösungen schnell unwirksam wird, dem Experimentator gewisse Schwierigkeiten bietet und überaus leicht mißglückt, so schien es wünschenswert, namentlich auch für quantitative Bestimmung der Beimischung von Eiweißspaltprodukten, eine Reagenzglasmethode zur Untersuchung der Ausatemluft aufzufinden.

Die charakteristische Beeinflussung von Katalysatorenwirkung durch Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter schien vor allem geeignet, diesen quantitativen Nachweis zu ermöglichen. Wenn wir bedenken, daß die chemischen Prozesse des Tierkörpers größtenteils unter Katalysatorenwirkung vor sich gehen, so ist von vornherein verständlich, daß eine derartige Maßmethode, da sie dem natürlichen Geschehen sehr nahe kommt, den Tierversuch ersetzen kann.

Wir verwandten zunächst das Hämoglobin. Später bedienten wir uns Paalscher kolloidaler Metalle als Katalysatoren:

Saugt man durch eine mit Glasperlen gefüllte Waschflasche, in der sich Glyzerin mit kolloidalem Osmium befindet, Ausatemluft eines Meerschweinchens oder Luft eines geschlossenen Zimmers, in dem sich Menschen aufhielten, so vermag das kolloidale Osmium Sauerstoff aus zugefügtem Terpentinölwasser nicht mehr so zu übertragen, wie mit kolloidalem Osmium versetztes Kontrollglyzerin. Es wird daher Jodkaliumstärkelösung nicht mehr so schnell gebläut, wie in der Kontrollröhre. Durch Titration mit Natriumthiosulfat kann diese Beeinflussung quantitativ bestimmt werden.

Es wird Glyzerin als Waschflüssigkeit verwendet, weil es die Eiweißspaltprodukte besser als Wasser konserviert und weil Umsetzungen durch hydrolytische Prozesse, die in verdünnten wässerigen Lösungen leicht vor sich gehen, hierdurch vermieden werden.

Ein für derartige Luftuntersuchungen geeigneter Saugapparat, der von einem kleinen Elektromotor betrieben wird, fertigt nach meinen Angaben die Firma Reiniger, Gebbert & Schall an.

Inaba vermochte besonders wirkende organische Substanzen in dem Ausatemwasser nicht nachzuweisen. Demgegenüber kam Rosenau

auf Grund zahlreicher Anaphylaxieversuche zu der Ueberzeugung, daß Proteinsubstanzen in kolloidaler Suspension in die Wasserdämpfe der Ausatemluft mit übergehen.

Hiermit werden aber von uns früher gemachte Angaben bestätigt, daß mit Ausatemwasser Meerschweinchen sensibilisiert werden können. Man wird sich also an die Vorstellung gewöhnen müssen, daß Spuren proteitischer Substanz in die uns umgebende Luft mit übergehen und dort länger als man früher ahnte, schwebend verharren können.

Da es mit Leichtigkeit gelingt, auch aus Pflanzeneiweiß Kenotoxin abzuspalten, so war zu untersuchen, ob nicht auch beim Chemismus der lebenden Pflanze unter Umständen Kenotoxinbildung stattfindet. Es wurde deshalb ein Pflanzenextrakt, das Opium, auf Kenotoxingehalt geprüft.

In der Tat gelingt es, den Alkaloidgehalt des Opiums vollkommen zu beseitigen und mit dem gereinigten Rest an Mäusen Kenotoxinwirkung, die bei mit Antikenotoxin immunisierten Kontrolltieren ausbleibt, hervorzurufen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß Kenotoxin auch ein Teilgift der Bakterienendotoxine ist. Besonders bei den saprophytischen Bakterien gelingt dessen Nachweis sehr leicht. Bei pathogenen Mikroorganismen dagegen sind die deletären Komponenten der Endotoxine dem Nachweis unter Umständen sehr hinderlich, weil das Antikenotoxinkontrolltier gegen diese nicht geschützt werden kann, sondern im Gegenteil hochgradig empfindlich wird (s. Anaphylaxie, S. 1512).

Bei Endotoxinen, z. B. beim Tuberkulin, läßt sich übrigens der Nachweis des Kenotoxins mit Hilfe des Conjunctivfilters führen, durch welches die deletären Komponenten weit schwieriger dringen, als unser Kenotoxin:

Man träufelt Versuchsmäusen wiederholt Tuberkulin in die Augen. Immunisierte Kontrolltiere bleiben dann intakt, nicht immunisierte, unvorbehandelte Mäuse verfallen allmählich in Sopor. Derartige Tuberkulinconjunctivalreaktionen wurden vom Verf., was in der Literatur über diese Reaktion nirgends Erwähnung gefunden hat, bereits im Jahre 1906 auf der Naturforscherversammlung in Stuttgart demonstriert. (S. Med. Klin. 1906, Nr. 44.)

Weit mehr Eiweißspaltprodukte von Kenotoxincharakter als im Alttuberkulin vorhanden sind, entstehen, wenn Tuberkelbacillen in vitro mit frischem Meerschweinchenserum der Verdauung unterworfen werden.

Diese Produkte kann man im Sinne der Entgiftung direkt mit unserem Retardin beeinflussen, so daß nach einmaliger subkutaner Injektion der Unterschied zwischen Kontroll- und Antikörpertier sehr deutlich wird (s. Vers. S. 1521).

Will man ein gleiches mit Kochschem Tuberkulin erreichen, so muß dieses Präparat in ganz kleinen Dosen wiederholt injiziert werden. Man kann dann den Zellstoffwechsel so beeinflussen, daß die Versuchstiere unter voller Kenotoxinwirkung stehen, sehr niedere Körpertemperatur und verlangsamte Atmung aufweisen; die tags vorher mit Antikenotoxin behandelten Tiere sind dagegen in bemerkenswerter Weise gegen wiederholte Einverleibung kleiner Tuber-

kulindosen geschützt: ihre Körpertemperatur wird nicht erheblich erniedrigt, ihre Atemfrequenz bleibt normal (Med. Klinik, 1906, Nr. 44)*).

Neuerdings hat J. Citron, auf Komplementbindungsversuche gestützt, ähnliche Vorstellungen über die Wirkung des Tuberkulosevirus veröffentlicht. Sie gipfeln in der Annahme, daß hierdurch Körpereiweiß entarteignet wird und dabei antigenen Charakter annimmt. Auch durch neuere Anaphylaxieforschungen wird das Entstehen von Eiweißspaltprodukten aus Körpereiweiß mehr und mehr sichergestellt.

Man sieht also, daß eine Vorstellung, welche der Kenotoxinforschung anfangs zum Vorwurf gemacht wurde, weil sie gegen das Gesetz des horror autotoxicus Ehrlichs verstoßen sollte, jetzt auch von anderen Forschern anstandslos angenommen wird.

Versuche, pathologische Vorgänge durch Antikenotoxin zu beeinflussen.

Früher haben wir gesehen, daß je nach den Dosen des angewendeten Reinkenotoxins nach kürzerer oder längerer Latenzzeit entweder aktive Kenotoxinimmunisierung, Steigerung, oder aber, bei sehr großen Dosen, Verminderung in der Leistungsfähigkeit eintritt, die eventuell bis zu schwerer Schädigung des Organismus führen kann. Letztere Prozesse gehören nicht mehr in das Gebiet der Physiologie, es sind pathologische.

Bei der Leichtigkeit, mit welcher Kenotoxin abgespalten wird, schien es nicht ausgeschlossen, daß seine Wirkung auch bei Infektionsprozessen mit in Frage komme. Daher wurden Versuche auch nach dieser Richtung hin angestellt.

Man vermag bekanntlich Reinkulturen pathogener Keime exakt zu dosieren. Die Mikroorganismen entwickeln sich, einem Versuchstiere injiziert, je nach der injizierten Quantität, ihrer Virulenz und der Empfänglichkeit verschieden schnell. Es erschien zweckmäßig, für unsere Versuche langsam wachsende Keime — Tuberkelbacillen — zu wählen, und zwar wurde die Keimzahl der Kulturen nach Vorversuchen so eingerichtet, daß ungefähr nach 4 bis 5 Wochen allgemeine Tuberkulose nachweisbar war.

Zu seinen Versuchen wählte Fluhrer[3] Ziegen. Die Infektion geschah durch Injizieren stets gleicher Bacillenmengen in die Euter. Einem Teil der Tiere wurde täglich reichlich Antikenotoxin einverleibt. Nach dem Schlachten der Ziegen stellte sich heraus, daß die mit Antikenotoxin behandelten nur örtlich, am Euter, tuberkulös waren, die andern, ebensolange vorher injizierten Kontrolltiere dagegen allgemein tuberkulös.

Es hat sich also bei diesen von Fluhrer mit großer Genauigkeit und Sorgfalt ausgeführten Versuchen ergeben, daß an und für sich langsam wachsende parasitäre Gebilde, wie die Tuberkelbacillen, noch weit langsamer gedeihen, wenn den Versuchstieren Antikenotoxin reichlich und dauernd beigebracht wird.

---

*) Eine Ausführungsform dieser Reaktion ist in den „Ermüdungsstoffen“, 2. Aufl. auf S. 52 dargestellt.

Ob man diese Wirkung des Antikenotoxins so zu deuten hat, daß den Mikroorganismen die ihnen zur Anregung des Eigenwachstums unentbehrliche geringe Menge des Kenotoxins (s. Protoplasmaaktivierung) weggenommen wird, oder ob es sich um eine Anregung des Zellstoffwechsels der injizierten Tiere und um Steigerung der Schutzeinrichtungen handelt, ist vorderhand experimentell wohl kaum zu entscheiden. Jedenfalls besteht aber die Annahme, daß langsam wachsendes parasitäres Material durch Antikenotoxin beeinflußt wird, zu Recht.

Bei solchen Versuchen ist allerdings zur richtigen Dosierung genaue Kenntnis des Infektionsmaterials Voraussetzung. Deshalb verlaufen z. B. Experimente mit sehr rasch und energisch wachsendem Geschwulstmaterial nicht ohne weiteres eindeutig. Immerhin glaube ich auch bei Carcinomimplantationen an Mäusen derartige Beeinflussung durch Antikenotoxin wahrgenommen zu haben. Es sollten Forscher, welche durch Injektion eiweißhaltigen Materiales eine gewisse Carcinomimmunität erzeugt haben, im Auge behalten, daß durch die Eiweißinjektionen zunächst eine aktive Kenotoxinimmunität angeregt wird, welche dann eine erhöhte Resistenz der Versuchstiere bedingen kann.

Inwieweit Kenotoxinimmunisierungen, seien es nun derartige aktive oder passive, oder vielleicht kombinierte Simultanimmunisationen, zu therapeutischer Verwertung Anwendung zu finden berufen sind, entzieht sich natürlich jetzt, wo dem Antikenotoxin die Klinik noch nahezu verschlossen ist, dem Urteil*).

Ein hierher gehörender technischer Anhang mußte Platzmangels halber fallen. Es wird auf die Monographie: Ueber Ermüdungsstoffe (Stuttgart, Ferd. Enke, II. Aufl.) verwiesen, in der die Technik der Kenotoxindarstellung etc. des genaueren beschrieben wird.

In jüngster Zeit sind in unseren Laboratorien sehr beachtenswerte Versuche mit einem Toxin ausgeführt worden, welches entstand, wenn man Tuberkelbacilleneiweiß und frisches Meerschweinchenserum *in vitro* aufeinander einwirken ließ.

Wurde dieser Mischung eine geringe Menge Retardin zugefügt, so verliefen die Injektionsversuche mit den gewonnenen toxischen Substanzen nicht mehr gleich; denn es hatte das Retardin (Antikenotoxin) verändernd im Sinne einer gewissen Entgiftung auf das Tuberkelbacilleneiweiß-Serumgemisch eingewirkt.

Es wurden z. B. 0,1 g in der Kugelmühle zerriebene Tuberkelbacillen (Höchst) mit 2 ccm frisch entnommenen Meerschweinchenserums und 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrieben, und die Mischung, welche 24 Stunden in Zimmertemperatur stand, wiederholt kräftig umgeschüttelt, ebenso 0,1 g Tuberkelbacillen, 2 ccm Meerschweinchenserum und 0,1 ccm einer Retardinlösung (1:1000). Wenn von den beiden Mischungen je 0,6 ccm der über dem Bodensatz stehenden Flüssigkeit zwei gleichen, 15 g schweren Mäusen subkutan injiziert wurde, verhielten sich diese, wie aus folgender Tabelle erhellt:

---

*) Indes ist zu hoffen, daß wir auch hierüber bald genauer orientiert sein werden, da die Ausbeuten an wirksamen Substanzen zurzeit bessere sind, als früher, und zwar besonders infolge der gelungenen chemischen Definierung einzelner Bestandteile des Antikenotoxingemisches.

Zeit	Temperatur		Bemerkungen
	Kontrolltier	Antikörpertier	
5^{50}	37,5	37,5	Injektion von je 0,6 ccm
6^{10}	36,75	37,75	Der Unterschied zwischen beiden Tieren wird immer auffallender. Das Kontrolltier ist schwer soporös, hat verlangsamte Atmung; das Antikörpertier ist munter.
6^{30}	36,5	37,5	
6^{45}	35,5	37,5	
7^{00}	34,5	37,5	
8^{15}	30,5	36,5	

Mit diesem Nachweis einer Wirkung unseres Retardins auf die Leibessubstanz der Tuberkelbacillen in vitro wird aber für die günstige Wirkung der Retardinbehandlung von tuberkulosebeimpften Ziegen Fluhrers eine chemotherapeutische Erklärung ermöglicht.

Es ist zu erwarten, daß derartige auch für die Praxis nicht wertlose Ergebnisse aus der Kenotoxinforschung noch mehrfach erwachsen werden.

Literatur.

Die gesamte neuere Immunitätsliteratur findet sich im Jahresberichte über die Ergebnisse der Immunitätsforschung, Stuttgart, Ferd. Enke, Bd. 1—7.

[1] Abderhalden, E., Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin, Urban & Schwarzenberg, **1909**, s. daselbst die Literaturangaben in bezug auf physiologisch-chemische Literatur.

[2] — Die Anwendung der „optischen Methode" auf dem Gebiete der Immunitätsforschung. Med. Klinik, Jg. 5, **1909**, Nr. 41, S. 1544.

[3] — Med. Klinik, **1910**, Nr. 41.

Abderhalden & Pincussohn, Ueber den Gehalt des Kaninchen- und Hundeplasmas an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 61, H. 3, S. 200, **1909**; Bd. 62, H. 2/3, S. 200 u. 243.

Abderhalden & Weichardt, Ueber den Gehalt des Kaninchenserums an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 62, Heft 2/3, **1909**.

[1] Baeyer, H., Das Sauerstoffbedürfnis der Nerven. Zeitschr. f. allgemeine Physiologie, Bd. 2, **1903**.

[2] — Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Zentren. Ebenda, Bd. 1, **1902**.

Behring, Einführung in die Lehre der Infektionskrankheiten. Berlin **1912**.

Bianchi, Cesa, D., Pathologica, Vol. 3, Nr. 59, p. 176; Nr. 65, p. 344: Nr. 69, 452, **1911**.

Brehm, A. E., Tierleben, Bd. 4, Vögel.

Boruttau, Die Aktionsströme und die Theorie der Nervenleitung. Pflügers Archiv, Bd. 84, **1901**.

Broca et Richet, Période refractaire dans les centres nerveux. Compt. rend. de l'acad., T. 124 b, 573, **1897**.

Citron, J., Kritisches und Experimentelles zur Tuberkulintherapie. Berl. klin. Wochenschr., **1909**, Nr. 52.

Dold, H., Ueber die Giftigkeit von wässerigen Organextrakten und die entgiftende Wirkung frischen Serums. Zeitschr. f. Immunitätsf., Orig., Bd. 10, H. 1/2, 53—67.

[1] Fluhrer, C., Ueber einen aus Eiweiß hergestellten Hemmungskörper. Diss. med. Erlangen **1908**.

[2] — Studien über Immunität mit besonderer Berücksichtigung veterinärmedizinischer Fragen. Diss. med. Erlangen, **1908**.

[3] — Beeinflussung des Wachstums des Tuberkelbacillus bei vorher gesunden Ziegen, welche mit gleichdosierten Quantitäten von Tuberkelbacillen infiziert worden sind. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels, **1909**, Nr. 15.

Fillie, Studien über die Erstickung und Erholung der Nerven in Flüssigkeiten. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 2, **1908**.

[1] FRÖHLICH, FR. W., Erregbarkeit und Leitfähigkeit der Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 3, 1904.
[2] — Die Ermüdung der markhaltigen Nerven. Ebenda, Bd. 3, 1904.
[3] — Das Sauerstoffbedürfnis der Nerven. Ebenda, Bd. 3, 1904.
[4] — Zur Kenntnis der Narkose der Nerven. Ebenda, Bd. 3, 1904.
[5] — Ueber die scheinbare Steigerung der Leistungsfähigkeit des quergestreiften Muskels im Beginn der Ermüdung etc. Ebenda, Bd. 5, 1905.
GARTEN, Beiträge zur Physiologie der marklosen Nerven etc. Jena 1903.
GELLHORN, W., Ueber den Nachweis eines absättigbaren Toxins etc. Münch. med. Wochenschr., 1908, Jg. 55, Nr. 16, S. 845.
HEIDENHAIN, Physiologie der Absonderungsvorgänge. HERRMANN, Handb. d. Physiol., Bd. 5, Leipzig 1883.
HERRMANN, Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln, ausgehend vom Gaswechsel derselben. Berlin 1867.
HODGE, C. F., A microscopical Study of changes due to functional activity in Nerv cells. Journal of Morphology, Vol. 7, 95, 1892.
HOLMES, G., On morphological changes in exhausted ganglion cells. Zeitschr. f. allgem Physiol., Bd. 1, 1903.
INABA, R., Ueber das Kenotoxin Weichardts in der Ausatemluft. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 68, H. 1, s. a. Arch. f. Hyg., Bd. 74, 185.
JOTEYKO, „Fatigue". Dictionnaire de physiologie von CHARLES RICHET. Paris 1903.
KRAUS, R., Die Anaphylaxie. Handb. d. Immunitätsf., Bd. 3, H. 2, 1909.
KRAUS, R., & AMIRADZIBI, S., Ueber den Mechanismus der Antitoxinwirkung bei Heilung. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, 1—18.
LIPSCHÜTZ, Ermüdung und Erholung des Rückenmarks. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 8, 1908.
LOBSIEN, MARX, Ueber den Einfluß des Antikenotoxin auf die Hauptkomponenten der Arbeitskurve. Hermann Beyer, Langensalza.
LOEWE, S., Untersuchungen über die Harnkolloide von Epileptikern und Geisteskranken. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie, Bd. 7, H. 1, 1911.
LORENTZ, F., Ueber die Resultate der modernen Ermüdungsforschung und ihrer Anwendung in der Schulhygiene. Hamburg, Leopold Voss, 1912.
LÜDKE, Antikörper und Fieber. Kongr. deutscher Naturf. u. Aerzte in Köln, 1908.
LUGARO, Sulle modificazioni delle cellule nervoso nei diversi stati funzionali. Lo Sperim., Giornale medico, Sez. Biol., Anno 49, Fasz. 2, 95.
MANN, G., Histological changes induced in sympathetic motor and sensory nerve cells by functional activity. Journ. of Anat. and Physiol., 1894, S. 100.
[1] MAREY, Du mouvement dans les fonctions de la vie, Paris 1868.
[2] — Des mouvements que produit le cœur etc. Compt. rend. de l'acad. des sciences, T. 82, 408, Paris, 1876.
MEYER, FR. M., Ueber Untersuchungen mit der Epiphaninreaktion bei Syphilis. (Vortrag i. d. Berliner dermatol. Gesellsch., 12. Dez. 1911.) Berl. klin. Wochenschr., 1912, Nr. 7.
MOSBACHER, E., Experimentelle Studien mit artgleichem Syncytiotoxin und über Schwangerschaftsdiagnose mittels der Epiphaninreaktion (E. R.). Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 22.
MOSSO, Die Ermüdung. Leipzig, S. Hirtzel, 1892.
NAGAI, H., Der Einfluß verschiedener Narkotika, Gase und Salze auf die Schwimmgeschwindigkeit von Paramaecium. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 6, 1907.
NERNST & BARRAT, Ueber elektrische Nervenreizung durch Wechselströme. Zeitschr. f. Elektrochemie, Bd. 10, 664, 1904.
[1] PFEIFFER, HERMANN, Ueber Kenopräzipitinreaktion. Zeitschr. f. Hyg., 1908.
[2] — Wien. klin. Wochenschr., 1912, Nr. 17.
PFEIFFER, R. & BESSAU, G., Zur Frage der Anti-Endotoxine bei Typhus abdominalis. Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, H. 3/4.
PODA, Klinische Versuche mit antikenotoxinhaltigen Präparaten an tuberkulösen Menschen. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels, N. F., 1909, Nr. 15.
POPIELSKI, Erscheinungen bei direkter Einführung von chemischen Körpern in die Blutbahn. (Vorl. Mitt.) Centralbl. f. Physiol., Bd. 24, Nr. 24, 1911.
RANKE, J., Der Mensch. Leipzig u. Wien, 3. Aufl., Bibliogr. Institut, 1910.
REINECKE, FR., Ueber die Entartungsreaktion und eine Reihe ihr verwandter Reaktionen. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 8, 1908.
RICHET, La vibration nerveuse. Revue scientifique, Bd. 12, 801, 1899.
ROSENAU, M. J. & AMOSS, H. L., Organic matter in the expired breath. Journ. of Med. Research, Vol. 25, 35—94, September 1911.

Rosenthal, Versuche, Antigen-Antikörperwirkungen sichtbar zu machen. Die Epiphaninreaktion. Mitteil. I—IV. Zeitschr. f. Immunitätsf., **1912**.

[1] Schittenhelm, A. & Weichardt, W., Ueber die Rolle der Ueberempfindlichkeit bei der Infektion und Immunität. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 34; **1911**, Nr. 16; **1912**, Nr. 2 u. Nr. 20.

[2] — — Ueber die Aenderung biologischer Eigenschaften von Eiweißkörpern bei verschiedenartigem Abbau. Centralbl. f. die ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels, **1910**, Nr. 17.

[3] — — Ueber die celluläre Anaphylaxie. Enteritis anaphylactica, Conjunctivitis und Rhinitis anaphylactica (Heufieber) und deren sogenannte spezifische Heilung. Deutsche med. Wochenschr., **1911**, Nr. 19.

[4] — — Die Anaphylaxie vom experimentell-therapeutischen und klinischen Standpunkte. Weichardts Jahresber. über die Ergebnisse der Immunitätsforschung, Bd. 6, **1911**. — Freie Verein. f. Mikrobiol., 5. Tagung, Dresden **1911**.

[5] — — Ueber die biologische Differenzierung von Eiweiß und Eiweißspaltprodukten durch ihre Wirkung auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 10/11, **1912**.

Schittenhelm, A., Weichardt, W. & Griesshammer, Ueber den Einfluß parenteral verabreichter Proteinsubstanzen auf das Blutbild. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 10/11, **1912**.

Schittenhelm, Weichardt & Hartmann, Ueber die Beeinflussung der Körpertemperatur durch parenterale Einverleibung von Proteinsubstanzen verschiedener Herkunft. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., Bd. 10/11, **1912**.

Schrön, Fr., Studien mit der Weichardtschen Epiphaninreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 38.

Spiro, K. & Ellinger, A., Der Antagonismus gerinnungsbefördernder und gerinnungshemmender Stoffe im Blute und die sogenannte Peptonimmunität. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol., Bd. 23, 12, **1897**.

Stötter, H., Ueber den gegenwärtigen Stand der Studien mit der Epiphaninreaktion. Erwiderung auf die Arbeit von Kammann. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 11, H. 6, **1911**.

Thörner, Die Ermüdung der markhaltigen Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 8, **1908**.

Trommsdorff, R., Experimentelle Studien über die Ursachen der durch verschiedene Schädlichkeiten bedingten Herabsetzung etc. Arch. f. Hyg., Bd. 59, 1, **1906**.

Valentin, Lehrbuch der Physiologie, 2. Aufl. Braunschweig **1847**.

Verworn, Allgemeine Physiologie, 5. Aufl. Jena, Fischer.

Waller, Observations on isolated nerve. Croonian Lecture. Philosophical Transactions, Vol. 188, 1, **1897**.

Wassermann, M., & Keysser, Fr., Fol. serolog., Bd. 7, H. 3, **1911**.

Weber, Wagners Handwörterbuch d. Physiol., Bd. 3, **1846**.

[1] Weichardt, W., Recherches sur l'Antispermatoxine. Annales de l'Inst. Pasteur, Bd. 15, 832, **1901**.

[2] — Moderne Immunitätslehre etc. Münch. med. Wochenschr., **1901**, Nr. 52, 2095; **1902**, Nr. 44, 1825; **1906**, Nr. 16, 754.

[3] — Ueber Zellgifte und Schutzeinrichtungen im menschlichen Organismus. Münch. med. Wochenschr., **1902**, Jg. 49, Nr. 44, 1825.

[4] — Experimentelle Studien über Eklampsie. Deutsche med. Wochenschr., **1902**, Nr. 35, 624; Hyg. Rundsch., Bd. 13, 491, **1903**; Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol., Bd. 50, 25, **1903**; Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 6, 262; Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Nr. 46, 1854.

[5] — Weiteres aus der modernen Immunitätslehre. Münch. med. Wochenschr., Jg. 53, Nr. 16, 754, **1906**.

[6] — Ueber die Syncytiotoxine. Hyg. Rundschau, Bd. 13, Nr. 10, S. 491, **1903**.

[7] — Ueber die Aetiologie der Eklampsie. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. 50, H. 1, S. 25, **1908**.

[8] — Zur modernen Lehre der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr., **1904**, Jg. 51, Nr. 6, S. 262.

[9] — Zur Frage des Nachweises individueller Blutdifferenzen. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, 3. Folge, Bd. 29, 19, **1905**.

[10] — Der Nachweis individueller Blutdifferenzen. Hyg. Rundschau, Bd. 13, Nr. 15, 756, **1903**.

[11] — Ueber biologischen Blutnachweis. International. Kongr. f. angew. Chemie, **1903**.

[12] — Zur Kenntnis des Heufieber- und Eklampsieheilserums. Berl. klin.-therap. Wochenschr., **1903**, Nr. 1.

[13] WEICHARDT, W., Zur Serumbehandlung des Heufiebers. Berl. klin. Wochenschr., **1906**, Jg. 43, Nr. 36, S. 1184.
[14] — Ueber spezifisches Heufieberserum. Sitzungsber. d. phys.-med. Societät, Erlangen, Bd. 37, 209.
[15] — Zur Heufieberfrage. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 21.
[16] — Ueber Ermüdungstoxine und deren Antitoxine. 1.—5. Mitteil., Münch. med. Wochenschr., **1904**, Nr. 1, S. 12; **1904**, Nr. 48, S. 2121; **1905**, Nr. 26, S. 1234; **1906**, Nr. 1, S. 7; **1906**, Nr. 35.
[17] — Neues aus der Serologie. Berl. klin.-therap. Wochenschr., **1904**, Nr. 31.
[18] — Verhdl. d. physiol. Ges. z. Berl., **1904—1905**, Nr. 1—4.
[19] — Serologische Studien auf dem Gebiete der experimentellen Therapie. Stuttgart, Ferd. Enke, **1905**.
[20] — Eiweißabspaltungsantigen von Ermüdungstoxincharakter. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels, **1907**, Nr. 14.
[21] — Training im Lichte der Immunitätslehre. Festschr. f. J. ROSENTHAL, Leipzig, G. Thieme, **1906**, Teil II, S. 269.
[22] — Ueber Ermüdungstoxin und dessen Hemmungskörper. Med. Klinik, **1906**, Nr. 44, S. 1151.
[23] — Ermüdungs- und Uebermüdungsmaßmethoden. Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. 39, Heft 2, 324.
[24] — Ueber das Eiweißabspaltungsantigen von Ermüdungstoxincharakter und dessen Antitoxin. Centralbl. f. Bakt. etc., Abt. I, Orig., Bd. 43, 312, **1907**.
[25] — Weitere Studien mit dem Eiweißabspaltungsantigen vom Ermüdungstoxincharakter — Kenotoxin — und seinem Antikörper. Aktivierung protoplasmatischer Substanz. Münch. med. Wochenschr., **1907**, Nr. 39.
[26] — Leistungsgrenzen, deren Messung und Erweiterung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 59, 337, **1908**.
[27] — Ueber Ausatemluft. Arch. f. Hyg., Bd. 65, 252, **1908**.
[28] — Ueber neue Methoden der Immunitätsforschung. Chem. Ztg., **1908**, Nr. 20; Berl. klin. Wochenschr., **1908**, Nr. 20.
[29] — Bemerkungen zu der Arbeit von Privatdozent Dr. H. PFEIFFER, Graz „Zur Kenntnis der agglutinierenden Wirkung von Rückständen normalen Menschenharnes“. Zeitschr. f. Hyg., **1907**, Jahrg. 57, S. 500.
[30] — Schlußbemerkungen in der Diskussion über „Kenopräzipitin“. Zeitschr. f. Hyg. etc., Bd. 36, S. 372.
[31] — Spezifisches Antitoxin? Eine kritische Studie u. s. f. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 44, 72, **1907**.
[32] — Physio-pathologische Wirkung kolloidaler Metalle. Berl. klin. Wochenschr., **1907**, Nr. 28.
[33] — Kritische Bemerkungen zu der Veröffentlichung von Dr. E. TEDESCHI auf p. 303 in Heft 4, Bd. 44 d. Centralbl. „Weiteres über die sogenannten nicht bakteriellen Aggressine“. Central. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 46, 723, **1908**.
[34] — Toxische und antitoxische Eiweißabspaltungsprodukte. Vortrag, gehalten im ärztlichen Bezirksverein zu Erlangen, 19. Febr. 1906. Münch. med. Wochenschr., **1906**, Nr. 32, S. 1701.
[35] — Ueber künstlich in vitro hergestellte Antigene und Antikörper. Vortrag, gehalten im ärztl. Bezirksverein Erlangen, 18. Dez. 1907. Ebenda, **1908**, Nr. 3, S. 141.
[36] — Ueber Grundbegriffe der Immunitätsforschung. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, **1908**, Nr. 20.
[37] — Ueber Kenotoxin, Antikenotoxin und eine neue Methode ihres Nachweises. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Ref., Bd. 42, Beiheft, Sitzung der freien Vereinigung für Mikrobiologie, **1908**.
[38] — Ueber die Kenopräzipitinreaktion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 61, 351, **1908**.
[39] — Die Kenopräzipitinreaktion und ihre Beziehung zur Kenotoxinforschung. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 48, 496, **1909**.
[40] — Zur plazentaren Theorie der Eklampsieätiologie. Arch. f. Gyn., Bd. 87, H. 3, S. 655, **1909**.
[41] — Ueber einige neuere Ergebnisse der Immunitätsforschung. Med. Klinik, **1909**, Nr. 9.
[42] — Zur Frage der Ueberempfindlichkeit. Folia haematologica, 4. Jg., Suppl. Nr. 1, Oktober **1907**.
[43] — Ueber Ermüdungsstoffe. 1. Aufl. Stuttgart, Ferd. Enke, **1910**. 2. Aufl. Stuttgart **1912**.
[44] — Ueber Anaphylaxie. Med. Klin., Bd. 5, Nr. 35, S. 1324, **1909**.
[45] — Ueber Eiweißüberempfindlichkeit u. Beeinflussung des Zellstoffwechsels. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 52, 77, **1909**,

[46] Weichardt, W., Ueber einen aus Eiweiß hergestellten Antikörper. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels, **1909**, Nr. 15.
[47] — La statu attuale degli studi sulle chenotossine. Pathologica, **1909**, Anno 1, Nr. **14**.
[48] — Neue Befunde und Anschauungen auf dem Gebiete der Kenotoxinforschung. Sitz.-Ber. d. Physiol. Ges. zu Berlin. Med. Klinik, **1909**, Nr. 12.
[49] — Studien über das Wachstum und den Stoffwechsel von Typhus- und Colibacillen und über die Tätigkeit ihrer Fermente. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels, **1910**, Nr. 4.
[50] — Ueber Stoffwechselvorgänge von Parasiten und Saprophyten sowie über deren praktisch verwertbare Unterschiede behufs Differenzierung. Arch. f. Hyg., Bd. 73, S. 153, **1910**.
[51] — Ueber einige Befunde der modernen Eiweißchemie in ihrer Beziehung zur Bakteriologie und Immunitätsforschung; mit besonderer Berücksichtigung der Anaphylaxiefrage. Freie Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin **1910**. Centralbl. f. Bakt. etc., Abt. I, Ref. Bd. 47, Beiheft S. *36.
[52] — Ueber einige neuere eiweißchemische Befunde in ihrer Beziehung zur Immunitätsforschung. Ergebnisse der wissenschaftl. Med., **1910**, S. 476.
[53] — Ueber Anaphylaxie (Ueberempfindlichkeit) im Lichte moderner eiweißchemischer Betrachtungsweisen. Würzb. Abhandl. a. d. Gesamtgebiet d. prakt. Med., Bd. 9, H. 1, **1910**.
[54] — Ueber Anaphylaxie. Aerztl. Bezirksverein Erlangen, 179. Sitzung. Münch. med. Wochenschr., **1910**, Nr. 17, S. 937.
[55] — Ueber Immunitätsreaktionen in mikro-heterogenen Systemen. Die Epiphaninreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, H. 4, 644, **1910**.
[56] — Ueber Epiphaninreaktion und deren derzeitige praktische Verwertung. Aerztl. Bezirksverein Erlangen, 184. Sitzung. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 15, 819.
[57] — Eine neue serologische Methode zur Syphilisdiagnose. Deutsche med. Wochenschrift, **1911**, Nr. 4.
[58] — Sichtbarer Nachweis von Antigen-Antikörperbindungen in vitro. Die Epiphaninreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 31, S. 1662.
[59] — Ueber das Sichtbarmachen der Antigen-Antikörperwirkung in vitro mit besonderer Berücksichtigung der Vorgänge bei der Anaphylaxie. Freie Vereinigung f. Mikrobiol., Dresden **1911**. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Ref.. Bd. 50, Beiheft, S. *62.
[60] — Ueber weitere Versuche, Antigen-Antikörperwirkungen sichtbar zu machen. Berl. klin. Wochenschr., **1911**, Nr. 43.
[61] — Ueber Eiweißspaltprodukte in der Ausatemluft. Arch. f. Hyg., Bd. 74, 185, **1911**.
[62] — Ueber die Beeinflussung von Spaltprodukten aus Tuberkelbacilleneiweiß. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Orig., Bd. 62, H. 6, 539, **1912**.
[63] — Sichtbarer Nachweis von Antigen-Antikörperbindungen in vitro. Die Epiphaninreaktion. Münch. med. Wochenschr., **1911**, S. 1662.
[64] — Ueber neue chemische Methoden und ihre Verwertung. Sitzungsber. d. Gesellschaft f. Morphol. u. Physiologie. München **1912**.
[65] — Untersuchungen über die Beeinflussung von Katalysatoren durch Eiweißspaltprodukte. Sitzungsber. d. physik.-medizinisch. Sozietät in Erlangen, Bd. **44**, S. 126, **1912**.
Weichardt & Kelber, Ueber Luftuntersuchungen. Münch. med. Wochenschr., Nr. 35, **1912**.
Weichardt & Kümmell, Studien über die Organspezifität des Uveaeiweißes. Münch. med. Wochenschr., **1911**, Nr. 12.
Weichardt, Mosbacher & Engelhorn, Experimentelle Studien mit menschlichem Syncytiotoxin. Arch. f. Gynäkologie, Bd. 94, H. 3.
Weichardt & Müller, Ueber das Sichtbarmachen von Antigen-Antikörperbindungen in vitro. Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels, **1911**, Nr. 9.
Weichardt & Pilz, Experimentelle Studien über die Eklampsie. Deutsche med. Wochenschr., **1906**, Jg. 32, Nr. 46, S. 1854.
[1] Weichardt & Schwenk, Ueber Beeinflussung von Katalysatoren durch Eiweißspaltprodukte. Centralbl. f. Bakt., Orig., Bd. 67, S. 384.
[2] — — Ueber ermüdend wirkende Eiweißspaltprodukte und ihre Beeinflussung. Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 83, H. 5, S. 381.
Weichardt & Stadlinger, Ueber Opiumtoxine. Biochem. Zeitschr., Bd. 3, H. 5 und 6.
Weichardt & Stötter, H., Ueber verbrauchte Luft. II. Mitt. Arch. f. Hyg. Bd. 75, 265.

[1] WINTERSTEIN, Zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. 1, **1902**.
[2] — Die Ermüdung. Med. Klin., **1906**, Nr. 48, S. 1261 u. 1290.
ZUNZ, E., Recherches sur l'anaphylaxie par les protéoses. Zeitschr. f. Immuuitätsf., Bd. 16, H. 5/6.
[1] ZUNTZ, Stoffverbrauch des Hundes bei Muskelarbeit. Pflügers Archiv, Bd. 68, 191, **1897**.
[2] — Bedeutung verschiedener Nährstoffe als Erzeuger der Muskelkraft. Ebenda, Bd. 83, 557.
[3] — Einfluß der Geschwindigkeit, der Körpertemperatur usw. auf den Stoffverbrauch bei Ruhe und Arbeit. Ebenda, Bd. 95, 192, **1903**.
[4] — Die Kraftleistungen des Tierkörpers. Berlin, S. Parey, **1908**.
ZUNTZ, LOEWI, MÜLLER, CASPARI, Höhenklima und Bergwanderungen. Stuttgart, Bong & Co., **1906**.
ZUNTZ & SCHUMBERG, Studien zu einer Physiologie des Marsches. Berlin, Hirschwald, **1911**.

Sachregister.

B.

C.

D.

F.

G.

H.

I.

J.

K.

L.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

U.

V.

W.

X.

Z.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4297



